

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Nephrologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Joachim Hoyer
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Demenz bei terminaler Niereninsuffizienz, eine Pilotstudie
zur Untersuchung der Häufigkeit und relevanter Risikofaktoren
bei 158 Patienten des PHV Dialysezentrums Gießen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Christoph Klein
aus Friedberg/Hessen

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der

Philipps-Universität Marburg am: 26.02.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr PD Dr. U. Kuhlmann

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Dodel

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Verzeichnis der Abkürzungen	4
1. Einleitung	6
1.1 Chronische Niereninsuffizienz.....	7
1.1.1 Definition.....	7
1.1.2 Stadieneinteilung	8
1.1.3 Ätiologie	10
1.1.4 Prävalenz und Inzidenz.....	13
1.1.5 Nierenersatztherapie	17
1.1.5.1 Hämodialyse.....	18
1.1.5.2 Hämofiltration	19
1.1.5.3 Hämodiafiltration	20
1.1.5.4 Peritonealdialyse.....	20
1.2 Demenz	21
1.2.1 Definition.....	21
1.2.2 Diagnostik.....	21
1.2.3 Prävalenz	23
1.2.3.1 national, allgemeine Bevölkerung.....	23
1.2.3.2 regional, allgemeine Bevölkerung.....	24
1.2.3.3 bei chronischer Nierenerkrankung.....	24
1.2.4 Inzidenz.....	27
1.2.5 Demenzsyndrome	28
1.2.5.1 Alzheimer-Demenz.....	29
1.2.5.2 Vaskuläre Demenz.....	30
1.2.5.3 Mischformen von Alzheimer und vaskulärer Demenz	31
1.2.5.4 Mild cognitive impairment (MCI)	31
1.2.6 Therapie.....	32
1.2.6.1 Prävention	32
1.2.6.2 Medikamentös.....	34
1.2.6.3 Psychosoziale Interventionen	34
2. Fragestellung.....	35
2.1 Zusammenfassung und Interpretation der Grundlagen	35

2.2 Formulierung der Fragen und Ziele	37
3. Patienten und Methoden	38
3.1 Studiendesign	38
3.2 Studienzentrum	39
3.3 Patienten	40
3.3.1 Einschlusskriterien	40
3.3.2 Ausschlusskriterien	40
3.3.3 Übersicht der ausgeschlossenen Patienten	40
3.4 Datenerhebung und Auswertung	41
3.4.1 Durchführung	41
3.4.2 Datenerhebungsbogen	42
3.4.3 Mini Mental Status Test (MMST)	43
3.4.4 Geriatrische Depressions-Skala (GDS)	45
3.5 Labordaten	45
3.5.1 Externes Labor	45
3.5.2 Blutgasanalysen	46
3.6 Statistische Methoden	46
4. Ergebnisse	47
4.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe	47
4.2 Beschreibung der zwei Gruppen (deskriptive Statistik)	50
4.2.1 Fishers Exact Test	50
4.2.2 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	50
5. Diskussion	51
5.1 Einordnung der Häufigkeit moderater bis relevanter kognitiver Einschränkungen im MMST	51
5.2 Charakterisierung der Studienpopulation anhand allgemeiner, vaskulärer und renaler Risikofaktoren	53
6. Zusammenfassung	57
7. Literaturverzeichnis	59
8. Anhang	67
8.1 Verzeichnis der Tabellen, Diagramme und Formeln	67
8.2 Verzeichnis der Abbildungen	68
8.3 Mini-mental-Status Fragebogen	69
8.4 Geriatric Depression Scale Fragebogen	71

9. Abstract	72
Cognitive impairment in end stage renal disease, a pilot study to assess frequency and relevant risk factors in 158 dialysis patients at the PHV dialysis side Giessen	72
10. Verzeichnis der akademischen Lehrer	74
11. Danksagung.....	75
12. Ehrenwörtliche Erklärung.....	76

Verzeichnis der Abkürzungen

ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
AIREN	Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
APD	Automatisierte Peritonealdialyse
BGA	Blutgasanalyse
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DFO-Test	Desferrioxamin (Desferal [®]) -Test
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DSM-III-R	Psychiatry Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders - 3rd Edition Revised
DSM-V	Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
EBPG	European Best Practice Guideline
ESRD	End Stage Renal Disease
GDS	Geriatrische Depressions-Skala
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF	Hämodifiltration
HLP	Hyperlipoproteinämie
K/DOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KT/V _{Harnstoff}	Harnstoff-Clearance bezogen auf dessen Verteilungsvolumen (im Körper)
LDL	Low-Density-Lipoprotein

MD-Gruppe	Patienten mit Verdacht auf eine <u>M</u> oderate <u>D</u> emenz (MMST \leq 24 Punkte)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MCI	Mild Cognitive impairment
MMST	Mini-mental Status Test
NINCDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association
NKF	National Kidney Foundation
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OD-Gruppe	Patienten <u>O</u> hne <u>D</u> emenz (MMST \geq 25 Punkte)
P	Signifikanz
PHV	Patienten Heimversorgung, gemeinnützige Stiftung
pmp	per million population
RF	Risikofaktor
SAE	Subcortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie
SD	Standardabweichung
SK	Siebkoeffizient
SMI	Subjective Memory Impairment
TMP	Transmembrandruck
UFK	Ultrafiltrationskoeffizient
USRDS	United States Renal Data System
VD	Vaskuläre Demenz

1. Einleitung

Unter einer chronischen Niereninsuffizienz wird ein langsam voranschreitender Funktionsverlust der exkretorischen und endokrinen Nierenfunktion verstanden. In Deutschland führt dieser Verlust bei ca. 17.500 Menschen/Jahr in die terminale Niereninsuffizienz (Quasi-Niere, 2006). Diese geht nach Definition der National Kidney Foundation (NKF) im Stadium V mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 15 ml/min/1,73 m² einher (Tabelle 1). Unter Abwägung des individuellen Krankheitsbildes, der Vor- und Nachteile sowie der Risiken, wird nach den Clinical Practice Guidelines der NKF-KDOQI bei einer GFR unter 15 ml/min/1,73m² Körperoberfläche, die Indikationsstellung zur Aufnahme der Nierenersatztherapie empfohlen (NKF-KDOQI). Diese sollte nach den European Best Practice Guidelines for Hemodialysis eingeleitet sein, bevor die GFR unter 6 ml/min/1,73 m² fällt (EBPG). Zurzeit werden in Deutschland etwa 66.500 Menschen mit einer terminalen Niereninsuffizienz durch eine Dialysebehandlung am Leben erhalten (Quasi-Niere, 2006). In Anbetracht der zunehmenden Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz im höheren Alter, ist bei steigender Lebenserwartung und Überalterung der Deutschen Bevölkerung mit einer weiteren Zunahme der Anzahl von dialyseabhängigen Patienten zu rechnen. Parallel zum Alter, steigt die Inzidenz kognitiver Beeinträchtigungen – von milden Gedächtnisstörungen bis hin zur manifesten Demenz. (Weitere Begründung, Datenlage und Zusammenfassung im Kapitel 2, Fragestellung)

Bei chronisch dialysepflichtigen Patienten bedeutet dies, neben dem allgemeinen Verlust individueller Lebensqualität und eingeschränkter Selbstbestimmung, oft erhöhten Personal-, Ressourcen- und Dialyseaufwand, da die Behandlung und Umstände der Erkrankung eine in hohem Maße notwendige Therapie-Adhärenz erfordern. Allerdings sind für die Bundesrepublik Deutschland bislang keine Daten zur Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen bei ESRD-Patienten bekannt. Spezielle Strategien zur Vorbeugung oder Behandlung einer Demenz bei Dialysepatienten im Sinne evidenzbasierter Leitlinien, bestehen nicht. Generell wird eine Reduktion der traditionellen vaskulären Risikofaktoren für eine Demenz, wie beispielsweise

arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie empfohlen. Diese werden in Form von aktuellen Practice Guidelines der KDIGO-Foundation (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), einem mit internationalem wissenschaftlichen Board besetzten Gremium zur Reevaluation nationaler nephrologischer Leitlinien, veröffentlicht (KDIGO).

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

1.1.1 Definition

Bei der chronischen Niereninsuffizienz handelt es sich in Abgrenzung zum akuten Nierenversagen - auch wenn sie aus diesem hervorgehen kann – um einen anhaltenden und in der Regel progredienten Verlust der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren, die histologisch durch eine Abnahme der Anzahl funktionsfähiger Nephrone gekennzeichnet ist. Sie beginnt bei einem Ausfall von ca. 75% der Nephrone. Vorübergehend können die verbleibenden, gesunden Nephrone durch Adaption diesen Verlust kompensieren. So wird beispielsweise durch erhöhte Aldosteronspiegel die Kaliumexkretion über eine Steigerung der Mitochondrienzahl, der Membranoberfläche und der Natrium-Kalium-ATPase-Dichte, erhöht (Silbernagel, 2014). Klinisch kommt es durch den Rückgang der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zur Retention von harnpflichtigen Substanzen und, im Serum direkt messbar, von Kreatinin, Harnstoff, Phosphat, Harnsäure und Magnesium.

Tubuläre Schädigung bedingt eine verminderte Kalium- und Protonenexkretion mit resultierender metabolischer Acidose. Endokrin ist die Produktion der renalen Hormone wie Erythropoetin (tubulointerstitielle Zellen), Renin (juxtaglomerulärer Apparat), von Prostaglandinen und der aktiven Form von Vitamin D beeinträchtigt (Herold G und Mitarbeiter; Kuhlmann, Walb und Luft). Nach Definition der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI), besteht eine chronische Niereninsuffizienz im engeren Sinne bei einer über drei Monate reduzierten GFR < 60 ml/min/1,73m². Darüber besteht in den Stadien 1 und 2, der Nachweis einer strukturellen Nierenschädigung und/oder von pathologischen Blut- bzw.

Urinbefunden, siehe Tabelle 1 (K/DOQI). Die KDIGO hat die Definition der CKD im Jahr 2012 nochmals verfeinert und mit dem Ausmaß der Proteinurie zur kardiovaskulären Risikostratifizierung kombiniert (DGFN). Hiernach ist die CKD definiert „als Anomalie der Nierenstruktur oder -funktion, die für mehr als 3 Monate besteht und von gesundheitlicher Relevanz ist“.

Stadien der Chronischen Niereninsuffizienz

Stadium	GFR ml/min/1,73m ²	Pathologischer Urin- oder Organbefund
1	≥90	Erforderlich
2	60-89	Erforderlich
3	30-59	
4	15-29	
5	< 15	

Tabelle 1; nach KDOQI, A JKD Vol 39, No 2, Suppl 1 (February), 2002

1.1.2 Stadieneinteilung

Die graduelle Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt anhand der GFR, die mit verschiedenen Clearance-Modellen berechnet werden kann. In der Praxis ist die Abschätzung der Clearance aus dem Serumkreatinin nach Cockcroft und Gault (Cockcroft DW, 1976) historisch verbreitet. Eine Alternative bietet die MDRD-Formel, die empirisch aus Daten niereninsuffizienter Patienten entwickelt (Levey AS et al, 1999) und mittels standardisierten Kreatinin-Assays (Referenzmethode Isotopen-Verdünnungs-Massenspektrometrie) überarbeitet wurde (Levey AS et al, 2007). Da beide Formeln auf der Messung von Kreatinin beruhen, sind sie gewissen Einschränkungen unterlegen. So kann es zu einer Überschätzung der GFR bei Werten unter 20 ml/min/1,73m² (zunehmende tubuläre Sekretion von Kreatinin) oder einer Unterschätzung der MDRD-GFR bei Werten über 60 ml/min/1,73m² kommen. Darüber hinaus ist die MDRD-Formel bei gesunden Menschen, Patienten unter 18 oder über 70 Jahren, Übergewicht und stark veränderter Muskelmasse nicht geeignet.

Geschätzte GFR nach MDRD bei Verwendung standardisierter Kreatinin-Assays:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times \text{standardisiertes } S_{cr}^{-1.154} \times \text{Alter}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe)} \times 0.742 \text{ (bei Frauen)}$$

Abbildung 1; nach (Levey AS et al, 2007); (S_{cr} in mg/dl)

Eine neuere Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) zur Abschätzung der GFR, zeigt sich der MDRD bei hoher GFR in der Validität und Präzision überlegen (Levey AS et al, 2009). Sie nutzt zwar dieselben Parameter wie die MDRD (Alter, Geschlecht, Hautfarbe) unterscheidet aber für das Serum-Kreatinin verschiedene/geschlechtsbezogene Normbereiche. Im Jahr 2012 wurde die Formel nochmals durch Berücksichtigung des Cystatin-C Serumspiegels überarbeitet und validiert (CKD-EPI 2012 Scr-cys). Im Unterschied zur MDRD Formel wird der GFR-Bereich über 45 ml realistischer abgebildet und die Prävalenz (falsch positiver) früher Stadien der CKD reduziert. Die Verwendung der CKD-EPI Formel zur Abschätzung der GFR entspricht dem „state of the art“ (DGFN).

Geschätzte GFR nach CKD-EPI:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018 \text{ (bei Frauen)} \times 1,159 \text{ (bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe)}$$

Abbildung 2; nach (Levey AS et al, 2009); (S_{cr} in mg/dl); $\kappa = 0,7$ für Frauen u. $0,9$ für Männer; α ist $-0,329$ für Frauen und $-0,411$ für Männer; min ist Minimum von S_{cr}/κ oder 1 ; max ist Maximum von S_{cr}/κ oder 1

Im klinischen Alltag eignet sich, da Sammelfehler kontrolliert werden können, eine reale Clearance-Berechnung anhand eines 24-Stunden-Sammelurins. Eine aus dem Mittelwert der Kreatinin- und Harnstoff-Clearance errechnete und auf $1,73\text{m}^2$ Körperoberfläche normierte GFR, korrigiert dabei die Kreatinin-Clearance-Überschätzung im unteren Bereich.

Die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt nach K/DOQI wie in Tabelle 1 genannt. Im Stadium 5 wird die Niereninsuffizienz als terminal, im angloamerikanischen als End Stage Renal Disease (ESRD) bezeichnet, einhergehend

mit einer absehbaren Indikation zur Nierenersatztherapie. Klinisch durch zunehmende Vigilanzminderung, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Juckreiz der Haut gekennzeichnet, bildet sich unbehandelt ein potentiell lebensbedrohliches urämisches Syndrom aus. Es kann unter anderen eine Überwässerung mit Lungenödem und schwerer Blutdruckentgleisung, allgemeine Blutungsneigung aufgrund eingeschränkter Funktion der Thrombozyten, eine Gastroenteritis, Perikarditis, Enzephalopathie oder Herzrhythmusstörungen aufgrund schwerer Hyperkaliämie beinhalten, bleibt jedoch individuell unterschiedlich ausgeprägt.

1.1.3 Ätiologie

Die Genese der terminalen Niereninsuffizienz erwachsener Patienten kann in drei von vier Fällen auf eine der häufigsten vier Grunderkrankungen und deren Folgen zurückgeführt werden. Nach dem im Juni 2008 erschienenen Jahresbericht 2006/2007 der Qualitätssicherung Niere GmbH (QuaSi-Niere, 2006) handelt es sich bei prävalenten Dialysepatienten heute an führender Position um den Diabetes mellitus (Typ I und II), mit einigem Abstand gefolgt von den primär glomerulären und vaskulären Nephropathien, dann den interstitiellen Nierenerkrankungen, siehe Diagramm 1 (QuaSi-Niere, 2006).

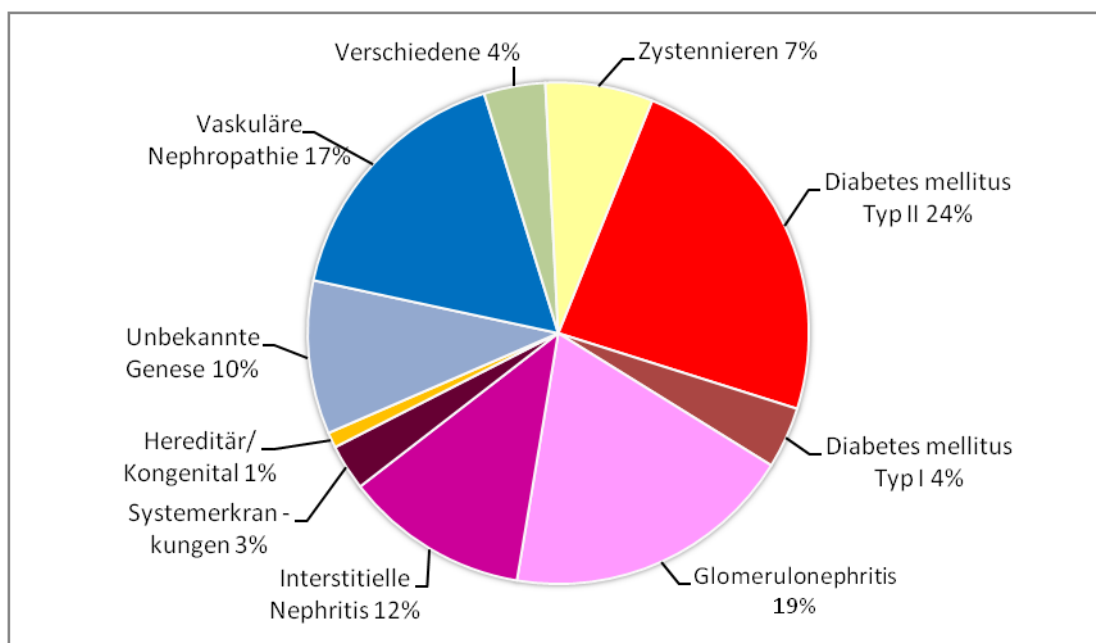


Diagramm 1; Ätiologie der Niereninsuffizienz aller erfassten, prävalenten $n = 48.535$ Dialysepatienten im Jahr 2006; nach (QuaSi-Niere, 2006)

Über die letzten Jahre zeigte der Anteil Diabetes-mellitus bedingter inzidenter Dialysepatienten bis zum Jahr 2002 eine kontinuierliche Zunahme, lag jedoch seither und bei Betrachtung der Ätiologie neu inzidenter Dialysepatienten im letzten Berichtsjahr von QuaSi-Niere 2006/2007, konstant bei etwa 34%, siehe Diagramm 2 (QuaSi-Niere, 2006). Eine ähnliche Entwicklung, die sich jedoch bis zum letzten Erhebungsjahr 2006/2007 in Deutschland ungebrochen fortsetzte, besteht für die vaskuläre (hypertensive) Nephropathie, deren Anteil unter inzidenten ESRD-Patienten bis zuletzt auf 24% anstieg, siehe Diagramm 2 und 3 (QuaSi-Niere, 2006).

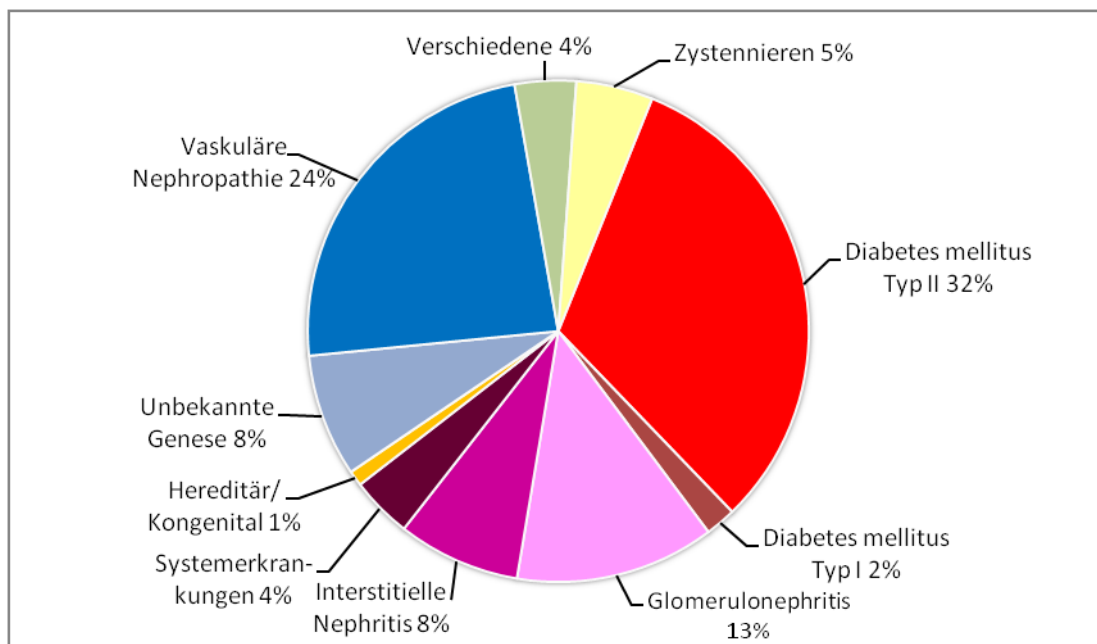


Diagramm 2; Ätiologie der Niereninsuffizienz aller erfassten, inzidenten n= 6.863 Dialysepatienten im Jahr 2006; nach (QuaSi-Niere 2006)

Die Dimension dieser Entwicklung wird bei Betrachtung der Ausgangssituation im QuaSi-Niere Jahresbericht 1996 deutlich. Bezüglich der Grunderkrankungen prävalenter Dialysepatienten wird ein Gesamtanteil des Diabetes mellitus (Typ I und II) von 21% und der vaskulären/hypertensiven Nephropathie von lediglich 9% ausgewiesen, (QuaSi-Niere, 1996).

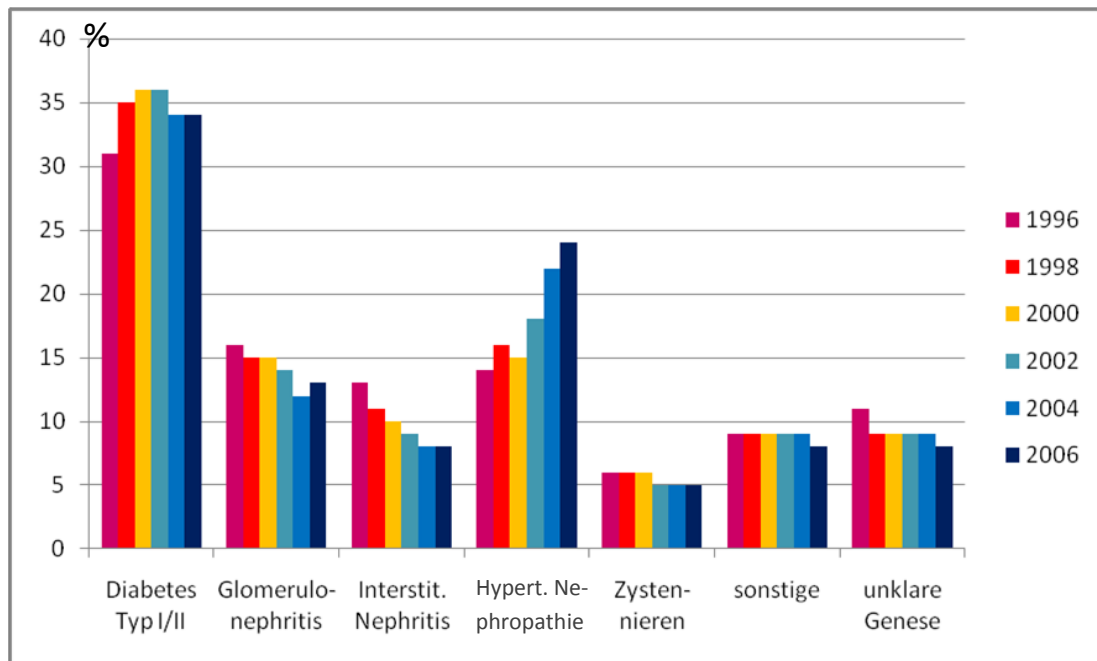


Diagramm 3; Diagnoseverteilung der inzidenten Dialysepatienten in Deutschland im Jahresvergleich, prozentual; nach (QuaSi-Niere, 2006)

Beide Grunderkrankungen zeigen eine mit dem Alter positiv korrelierende Häufigkeitsverteilung und werden auch in Zukunft bei steigendem mittleren Dialysepatientenalter, das in Deutschland 1996 unter den prävalenten Patienten bei 59 Jahren und 2006 bei 66 Jahren lag, eine bedeutende bzw. zunehmende Rolle spielen (QuaSi-Niere).

Dieser Wandel ist jedoch nicht allein durch demographische Faktoren zu erklären. Zeitgleich ist seit 1996 ein Rückgang der Inzidenz glomerulärer und interstitieller Nephritiden zu verzeichnen, siehe Diagramm 3 (QuaSi-Niere, 2006). Hierzu könnte beispielsweise eine differenziertere Verordnung von Mischanalgetika und das Verbot von Phenacetin (in der BRD 1986, in der ehemaligen DDR 1990) beigetragen haben.

Betrachtet man US-amerikanische Daten der letzten drei Jahrzehnte, weisen sie in den Vereinigten Staaten von Amerika einen vergleichbaren Anstieg der Primär Diagnosen Diabetes mellitus und hypertensive Nephropathie unter inzidenten ESRD-Patienten auf (Diagramm 4, USRDS 2013). So wurde im Jahr 2007 bei mindestens jedem zweiten neuen Dialysepatienten ätiologisch ein Diabetes mellitus (54%) und bei jedem dritten ein arterieller Hypertonus diagnostiziert. Die 2011 rückläufige Gesamtinzidenz des ESRD (siehe Kapitel 1.1.4) war allerdings in allen vier relevanten Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonie, Glomerulonephritis und Zystennieren) nachvollziehbar und erstreckte sich über alle Altersgruppen (alle Daten USRDS 2013).

1.1.4 Prävalenz und Inzidenz

Im Berichtsjahr 2006/2007 wurden in Deutschland bundesweit 66.508 Dialysepatienten behandelt. Dies waren 4,9% mehr als im Jahr zuvor, einem seit

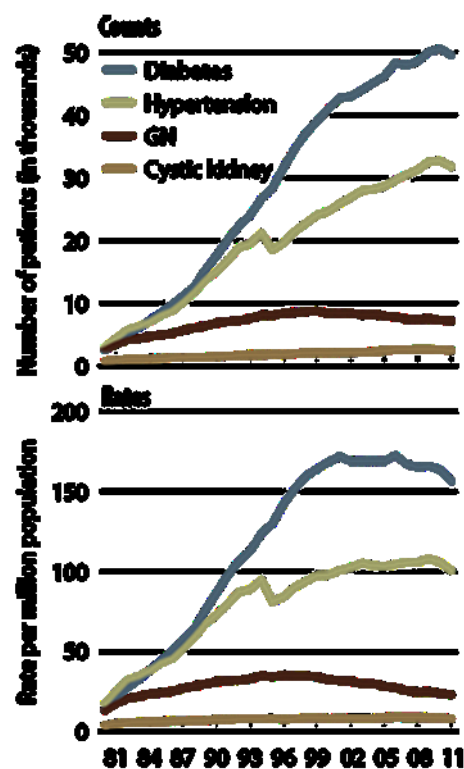


Diagramm 4; Inzidenz des ESRD nach Grunderkrankung in den USA bis 2011, Raten adjustiert für Alter, Geschlecht und Rasse, nach (USRDS 2013)

Jahren bestehenden Trend - mit kontinuierlicher Zunahme der prävalenten Patientenzahlen seit den ersten Quasi-Niere Erhebungen im Jahr 1995 - folgend. Die Prävalenz der ESRD-Patienten mit Nierenersatztherapie (Transplantation und Dialyse) stieg in diesem Zeitraum von 674 auf 1.114 Patienten pro einer Million Einwohner in Deutschland, die Prävalenz der Dialysepatienten (alle Verfahren) von 511 auf 808 Patienten pro einer Million Einwohner.

Daten des USRDS zeigen in den Vereinigten Staaten von Amerika eine – auf höherem Niveau - vergleichbare Entwicklung der Prävalenz, bei sich aber

zuletzt langsam abflachender jährlicher Zuwachsrates auf 1,4% mit 1.943 ESRD-Patienten pro einer Million Einwohner am 31.12.2012 (Diagramm 5, USRDS 2014).

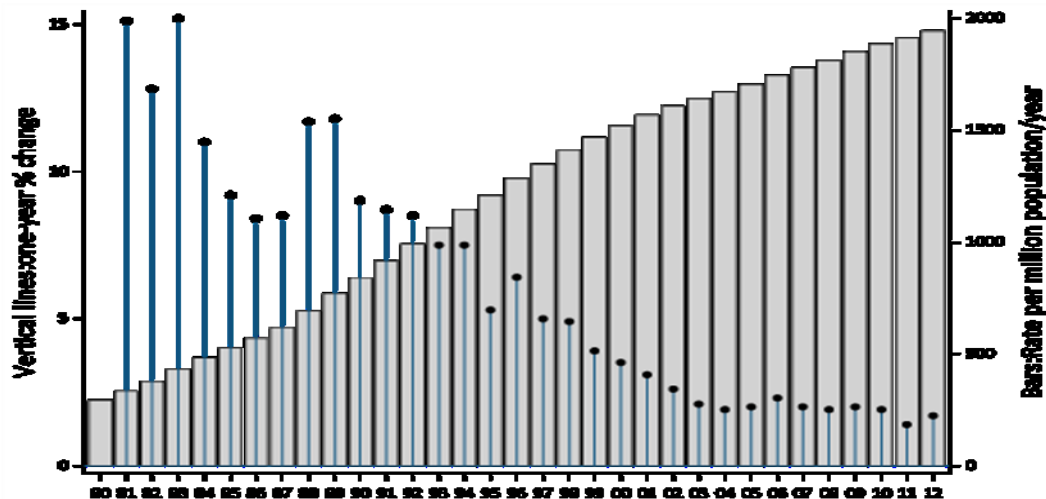


Diagramm 5, ESRD Prävalenz (Balken, Rate pro einer Million Einwohner) und prozentualer Unterschied zum Vorjahr (Linien); nach Alter, Geschlecht und Ethnie adjustiert, USA 1980-2012 (USRDS 2014)

Nachdem die über Jahre ansteigende Inzidenz neuer ESRD Fälle in den USA etwa ab dem Jahr 2000 ein stabiles Plateau erreicht hatte, ist sie seit 2009 leicht rückläufig.

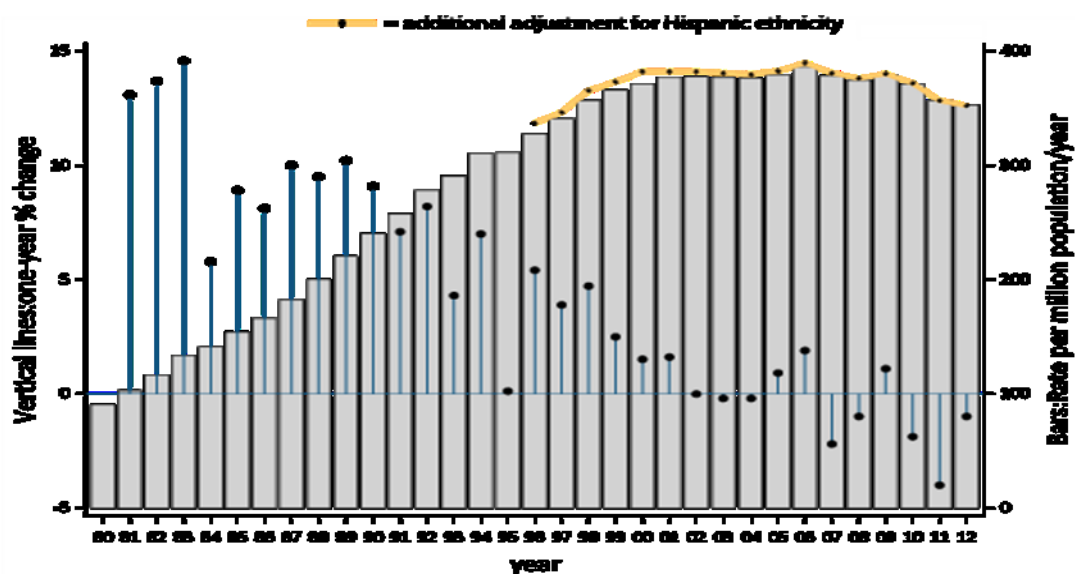


Diagramm 6, ESRD Inzidenz (Balken, Rate pro einer Million Einwohner) und prozentualer Unterschied zum Vorjahr (Linien); nach Alter, Geschlecht und Ethnie adjustiert, USA 1980-2012 (USRDS 2014)

Im Jahr 2012 lag die Inzidenz-Rate des ESRD bei 353,2 Patienten pro einer Million US Einwohner und absolut 114.831 Patienten (Diagramm 6, USRDS 2014). Erstmalig seit 30 Jahren, war in 2011 auch die Anzahl inzidenter Hämodialysepatienten (um 1,5%) rückläufig, allerdings zugunsten eines erneuten Anstieges (im dritten Jahr in Folge) des Anteils der Patienten, die initial einer Peritonealdialyse zugeführt wurden (Diagramm 7, USRDS 2013). Dies ging offensichtlich mit einer verbesserten finanziellen Vergütung der Peritonealdialyse einher (alle Daten USRDS 2013).

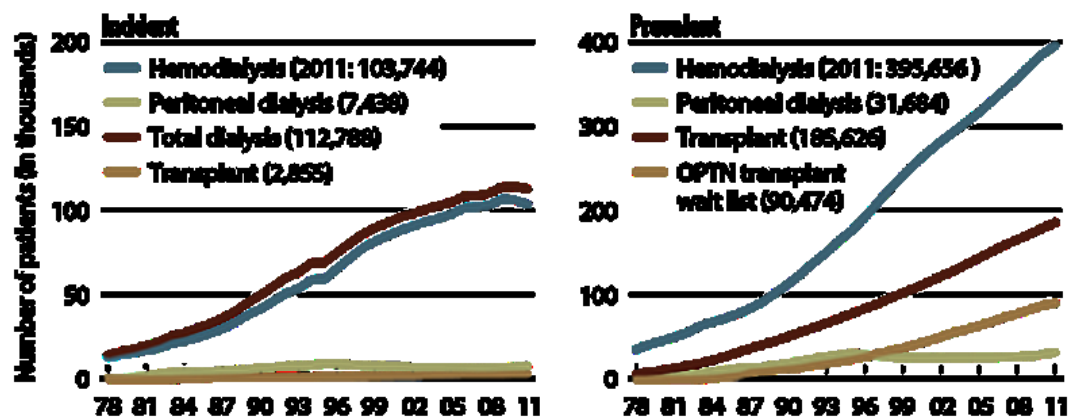


Diagramm 7, Behandlungszahlen inzidenter und prävalenter ESRD Patienten, nach Modalität (USRDS 2013)

Im internationalen Vergleich lag und liegt die zuletzt 2006/2007 erfasste ESRD-Prävalenzrate in Deutschland (1.114 Patienten pro einer Million Einwohner, pmp) - vergleichbar mit Hong-Kong und Canada – etwa im oberen Mittelfeld. Die hohen amerikanischen ESRD-Raten werden nur noch von Japan (mit 2365 pmp) und Taiwan (mit 2902 pmp) übertroffen (Daten aus 2012, für beide Länder wurde allerdings nur die Prävalenzrate der Dialysepatienten berichtet, USRDS 2014).

Unter allen prävalenten Dialysepatienten in Deutschland, zeigte sich in den Altersgruppen der über 65 und der über 75 Jährigen von 1996 bis zu den letzten Quasi-Niere Datenerhebungen in 2006, ein konstanter Zuwachs. Die Prävalenz ist seit 2002 in der Gruppe der über 75 Jährigen am höchsten (Diagramm 8, Quasi-Niere 2006. Angabe pro einer Million Einwohner im selben Alterscluster). Eine Entwicklung, die sich im medianen (!) Alter der inzidenten ESRD-Patienten in Deutschland widerspiegelt, das von 1996 bis 2006 von 63 auf 70 Jahre anstieg

(Quasi-Niere). Dem gegenüber hatte sich die Prävalenz bei unter 65 Jährigen von 1996 bis 2006 nicht relevant verändert (Diagramm 8, Quasi-Niere 2006). Alle Altersklassen zusammenfassend, zeigte sich ein Anstieg von 42.952 prävalenten Dialysepatienten im Jahr 1996 auf 66.508 Patienten in 2006 (Quasi-Niere).

Die Anzahl der Nierentransplantationen steigerte sich im gleichen Zeitraum in Deutschland von 2.429 auf 2.776 jährlich (postmortal und lebend). Damit blieb die Transplantation in Ihrer Bedeutung als lebensverlängernde Behandlungsoption relativ weniger ESRD-Patienten vorbehalten. Diese Situation hat sich spätestens mit dem deutschen Transplantationsskandal im Sommer 2012 weiter verschärft. Die Deutsche Stiftung (für) Organtransplantation weist in ihrer Statistik für das Jahr 2013 insgesamt noch 2272 Nierentransplantationen in Gebiet der BRD aus. Davon waren 1547 postmortale Spenden und – seit Jahren in der Bedeutung zunehmend – 725 (31,9%) Lebendspenden (alle Daten DSO).

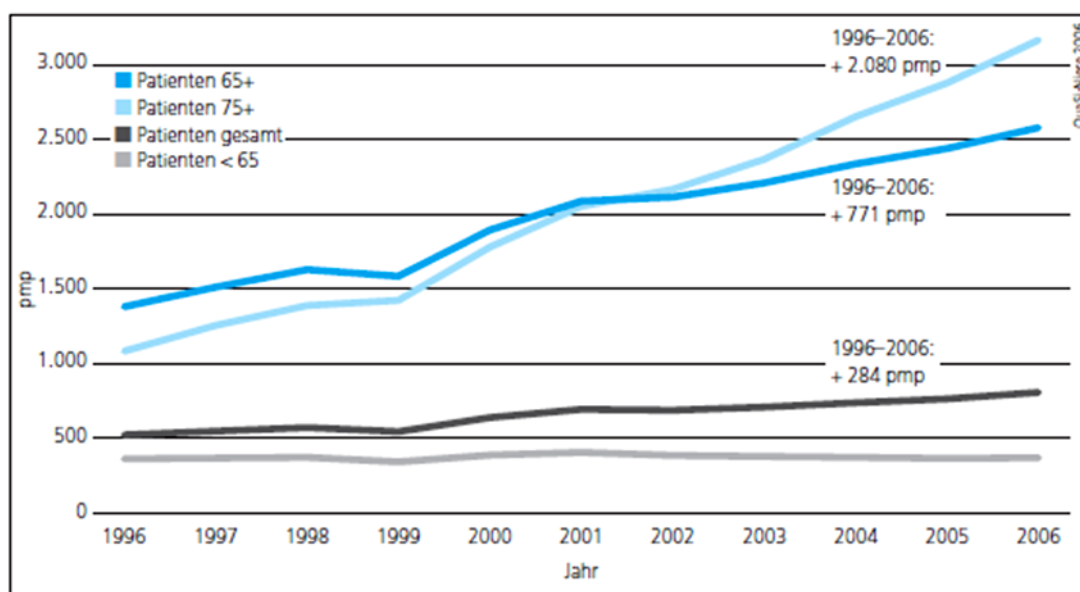


Diagramm 8, Dialysepatienten pro einer Million Einwohner in Deutschland nach Altersklassen (Prävalenz) 1996-2006, (Quasi-Niere, 2006)

Anlehnende Daten des USRDS weisen bezüglich der Prävalenz aller ESRD-Patienten im vergleichbaren Zeitraum von 1996 bis 2006 für die Gruppe der 45 bis 64 Jährigen einen deutlichen Anstieg um 782 pmp auf 3.236 pmp (plus 31,9%) - für die

zusätzlich betrachteten Gruppen der unter 45 Jährigen noch einen Anstieg um 130

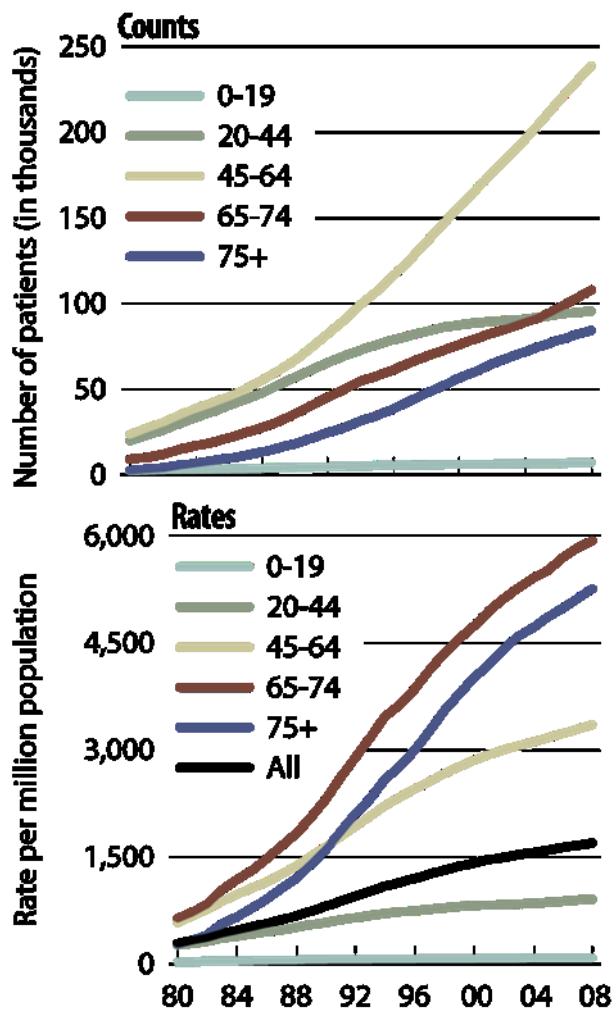


Diagramm 9, Prävalenz der ESRD Patienten am 31. Dezember, Raten adjustiert für Geschlecht und Ethnie; (USRDS 2010)

pmp auf 882 pmp (plus 17,3%) und in der Gruppe der unter 20 jährigen ESRD-Patienten einen Anstieg um plus 16,3% auf 83 pmp, nach. Die Raten der über 65 bzw. über 75 jährigen ESRD-Patienten zeigen - ähnlich zu denen gleichaltriger Dialysepatienten in Deutschland - den stärksten Zuwachs, siehe Diagramm 9 (USRDS 2010). Das mediane Patientenalter aller inzidenten Dialysepatienten stieg in den US im Zeitraum von 1996 bis 2002 von 63,8 auf 65,1 Jahre, seitdem war jedoch ein leicht aber konstant fallender Median auf 64,2 Jahre in 2008 (alle Ethnien) bis auf 62,5 Jahre in 2012 zu verzeichnen (USRDS 2010, bzw. 2014).

1.1.5 Nierenersatztherapie

Die mit unterschiedlicher Indikation angewandten extrakorporalen Dialyseverfahren umfassen die Hämodialyse, die Hämofiltration und die Kombination beider, die Hämodiafiltration. Diese Blutreinigungsverfahren beruhen dabei auf dem Einsatz semipermeabler, industriell hergestellter Membranen mit variabel wählbaren Leistungs- und damit Clearanceparametern verschiedener Hersteller. Ein rechtzeitiger Beginn der Dialyse (als Oberbegriff aller Formen der Nierenersatztherapie) soll das Auftreten urämischer Symptome oder lebensbedrohlicher Elektrolytentgleisungen bei einer GFR unter 15 ml/min/1,73m² Körperoberfläche vermeiden. Nach Empfehlung der amerikanischen NKF-KDOQI

Guidelines wird hierzu neben den Zeichen der beginnenden Urämie unter anderen Gesichtspunkten der Ernährungsstatus - messbar ungewollter Verlust an Körpergewicht oder des im Serum gemessenen Albumins - als Ausdruck einer protrahierten Mangelernährung - berücksichtigt (NKF-KDOQI).

Zur Sicherstellung einer suffizienten Behandlung ist für alle Hämodialysepatienten ein Kt/V von über 1,2 pro Behandlung anzustreben. Hierbei entspricht K der Harnstoffclearance des Dialysators, T der Dialysezeit und V dem Harnstoffverteilungsvolumen im Körper. Falls das geforderte Maß hierbei nicht erreicht wird, kann durch verschiedene Maßnahmen, beispielsweise durch Verlängerung der Behandlungsdauer, die Dialyse intensiviert werden.

1.1.5.1 Hämodialyse

Das Wirkungsprinzip der Hämodialyse beruht auf der Brown'schen Eigenbewegung der Moleküle und deren unterschiedlichen Konzentration in Blut und Dialysat. Im Bestreben der Teilchen, einen Konzentrationsausgleich herzustellen, werden bei der extrakorporalen Zirkulation kleinmolekulare Substanzen aus dem Patientenblut durch Diffusion entfernt. Hierbei treten nebst kleinen ionisierten Molekülen harnpflichtige Giftstoffe durch den semipermeablen Filter und werden durch kontinuierlichen Austausch des Dialysates entfernt. Dabei muss die Homöostase lebenswichtiger Elektrolyte, des pH- und Blutzuckerwertes jederzeit gewährleistet bleiben.

Durch Ultrafiltration wird bei der Hämodialyse überschüssiges Wasser aus dem Blut entfernt. Treibende Kraft hierfür ist neben der Spontanfiltration aufgrund des Strömungswiderstandes, ein über dem Dialysefilter variabel einstellbarer Druckgradient, der sogenannte Transmembrandruck. Im Wasser gelöste, klein- bis mittelmolekulare Stoffe werden dabei konvektiv transportiert und mit dem Ultrafiltrat verworfen. Dieser Effekt wird (neben der Blutflussgeschwindigkeit) durch die Porengröße des Filters von etwa 4nm, sowie Dicke und Beschaffenheit der Membran reguliert und mit einem resultierenden Ultrafiltrationskoeffizienten angegeben. Konvektion spielt für die Effektivität der Hämodialyse mit dem Einsatz kleinporiger Filtermembranen, im Gegensatz zur Diffusion, allerdings nur eine

untergeordnete Rolle. Nach Lonnemann ist die Hämodialyse heute weltweit das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Nierenersatzverfahren (Lonnemann, 2007). In Deutschland wurden 2006 knapp 2/3 der ESRD-Patienten mit diesem Verfahren behandelt, siehe Diagramm 10 (Quasi-Niere, 2006).

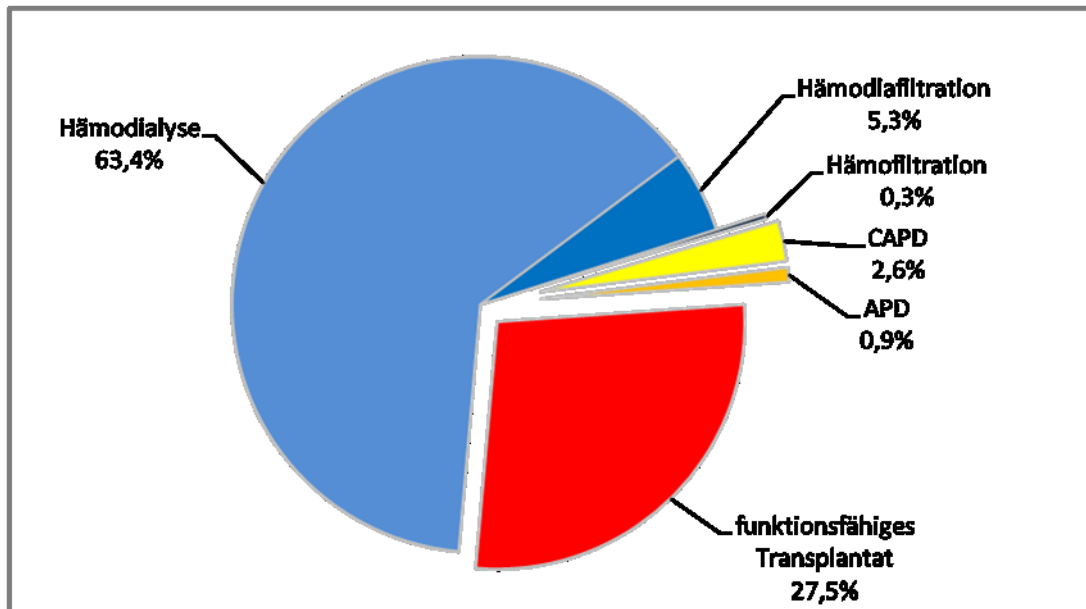


Diagramm 10; Therapie des chronischen Nierenversagens, basierend auf Zahlen von Quasi-Niere für Deutschland im Jahr 2006, n= 91.718 (QuaSi-Niere 2006)

1.1.5.2 Hämofiltration

Bei der Hämofiltration erfolgt die Reinigung des Blutes durch den Einsatz von Dialysefiltern mit hohen Ultrafiltrationskoeffizienten. Diese sogenannten High-Flux-Dialysefilter besitzen eine Porengröße von etwa 6-8 nm (im Vergleich, Erythrozytendurchmesser ca. 7,5 µm) mit einem Cut-off = Durchlässigkeit bis etwa 45 Kilodalton, mit hoher hydraulischer Permeabilität. Nach Standard der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie wird von High-Flux-Dialysatoren bezüglich der Permeabilität ein Ultrafiltrationskoeffizient von mehr als 20ml/h/mmHg, sowie ein Siebkoeffizient (SK) für β_2 -Mikroglobulin von $>0,6$ gefordert (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie). Durch Konvektion wird bei der Hämofiltration - im Gegensatz zur Diffusion - eine signifikant bessere Entfernung mittelgroßer Moleküle, die für wesentliche Effekte der Urämie verantwortlich gemacht werden, ermöglicht. Wie im Sandkasten die

Löcher eines Siebes nur Körner bis zu einer bestimmten Größe durchlassen, begrenzt der Siebkoeffizient der Membran die Durchlässigkeit für größere Moleküle. Errechnet wird der SK einer bestimmten Substanz als Quotient aus der erreichten Konzentration im Filtrat zur Plasmakonzentration.

Um eine der Hämodialyse vergleichbare Effektivität in der Clearance kleinmolekularer Stoffe zu erreichen, muss bei der reinen Hämofiltration ein entsprechend hoher Anteil des Blutvolumens filtriert und ausgetauscht werden (Schönweiß G, 2006). Ein Teil des verworfenen Ultrafiltrates wird dabei je nach Bilanzierungsziel durch sterile Substitutionslösung ersetzt.

1.1.5.3 Hämodiafiltration

Die Hämodiafiltration stellt die Kombination einer Dialyse und Highflux-Hämofiltration dar. Sie bietet den Vorteil einer gesteigerten Gesamtelimination, da Diffusion und Konvektion parallel ablaufen. Unter Online-HDF und Postdilution ist im Vergleich zur HD nach Schönweiß die Clearance für kleinmolekulare Substanzen höher und die β -2-Mikroglobulin Clearance nahezu verdoppelt (Schönweiß G, 2006). Technisch erfordert die HDF spezielle Geräte, die jederzeit eine genaue Steuerung und Kontrolle der Ultrafiltration mit gezielter Substitution ermöglichen.

1.1.5.4 Peritonealdialyse

Peritonealdialyse ist ein von der zumeist ambulant in Zentren durchgeführten Hämodialyse abgrenzbares Verfahren. Sie nutzt, nach operativer Anlage eines dauerhaften abdominalen Zuganges, die semipermeablen Eigenschaften des Peritoneums, um durch Osmose und Diffusion dem Blut Wasser und Giftstoffe zu entziehen. Prinzipiell lassen sich manuelle und automatisierte Methoden unterscheiden, die überwiegend selbstständig in der eigenen, häuslichen Umgebung angewandt werden. Durch lange Verweildauer der Dialyseflüssigkeit im Peritoneum, wird bei der klassischen kontinuierlichen ambulanten PD eine der eigenen Nierenfunktion nahekommende, kontinuierliche Entgiftung durchgeführt. Der Anteil der Peritonealdialyse zur Therapie des ESRD ist trotz günstiger Daten über den Erhalt der renalen Restfunktion gering (Diagramm 10, Quasi-Niere 2006).

1.2 Demenz

1.2.1 Definition

Unter dem Begriff Demenz werden verschiedene zerebrale Erkrankungen, denen gemeinsam ein sukzessiver und bisher nicht reversibler Verlust einmal erlangter intellektueller Fähigkeiten bzw. Leistungen ist, zusammengefasst. Hierbei kommt es neben einer Gedächtnisstörung zur Einschränkung mindestens einer der höheren kortikalen Funktionen (Orientierung, Auffassungsgabe, Rechnen, Denken, Lernen, Sprach- und Urteilsvermögen) und offensichtlichen Verhaltensänderungen mit Einfluss auf die Alltagsintegration des Patienten. Es resultieren teils sehr differenzierte Defizite, die der fehlenden Wahrnehmungs- und Interpretationsfähigkeit des Gehirns geschuldet werden. Es seien die multiplen Formen der Agnosie, ebenso der Aphasie, Apraxie und eingeschränkten Exekutivfunktion genannt (Poeck K, 2006; WHO ICD-10 Code: F00-F03). Das Bewusstsein der Patienten ist bei einer Demenz nicht beeinträchtigt.

Die oft chronischen und langsam fortschreitenden Folgen unterschiedlicher Hirnschädigungen oder Hirnerkrankungen auf die neuropsychologische Funktion werden als Demenzsyndrome bezeichnet und mit charakterisierenden defizitären Profilen beschrieben. (Reischies FM, 2006)

Im Alltag ist es den Betroffenen im Anfangsstadium möglich, unter Berücksichtigung defizitärer Bereiche, ein selbstbestimmtes Leben zu führen. Mit fortschreitender Ausprägung der Demenz sind betroffene Patient zunehmend auf fremde Hilfe angewiesen. Im Endstadium können selbst einfachste Aktivitäten des täglichen Lebens nicht mehr verrichtet werden und sind häufig begleitet von ausgeprägten Persönlichkeitsänderungen (Sütterlin S, 2011).

1.2.2 Diagnostik

Der konforme Nachweis eines Demenzsyndroms erfolgt mittlerweile anhand einer S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen. Als Klassifizierungssystem wird hierin einheitlich die ICD-10 (WHO, ICD-10-GM) verwendet, ergänzt um die klinisch detaillierteren Diagnosekriterien wissenschaftlich gängiger Modelle (Alzheimer-Demenz nach

NINCDS-ADRDA, vaskuläre Demenz nach NINDS-AIREN; S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen, 2009). Entsprechende Symptome müssen mindestens ein halbes Jahr bestehen oder anamnestisch verfolgbar bestanden haben. Zum Ausschluss sekundärer Demenzercheinungen wie im Rahmen zerebraler bzw. internistisch-systemischer Grunderkrankungen (z.B. Hypothyreose, Tumorerkrankung, HIV) oder als Folge einer Abhängigkeit von Medikamenten bzw. Alkohol, beinhaltet der diagnostische Algorithmus eine allgemeine, ggf. spezifizierte Labordiagnostik und die Abgrenzung eines ursächlich psychopathologischen Befundes. Die Differentialdiagnose eines Delirs (ICD-10 Code: F05.9) - also einer akuten Bewusstseins- und Wahrnehmungsstörung organischer oder medikamentös-toxischer Genese - muss als Ursache der Symptomatik ausgeschlossen werden. Besonderes Augenmerk liegt auch auf einer Depression, da sie als Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz und in sich begründeten kognitiven Störungen gilt und ein frühes Begleitsymptom bei beginnender Demenz darstellen kann (S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen, 2009).

Zur Abschätzung entsprechender Defizite, eignet sich ein kognitiver Kurztest. Falls dieser positiv ausfällt, muss zuletzt eine primär organisch zerebrale - prinzipiell reversible - Ursache mittels radiologischer Diagnostik (craniales CT oder MRT) ausgeschlossen werden. Entsprechende neuropathologische Befunde - beispielsweise eines Hydrozephalus, einer Blutung oder Neoplasie finden sich bei etwa 5% aller Patienten als Ursache der Demenz. Auch wenn nur im Einzelfall ein ausgeprägt raumfordernder Befund - ohne anderweitig klinisch neurologische Defizite - nachzuweisen ist, kann anhand der Bilddiagnostik eine differentialdiagnostische Beurteilung degenerativer oder vaskulärer Läsionen erfolgen. Für die sichere Diagnose einer vaskulären Demenz ist allerdings der Nachweis relevanter zerebrovaskulärer Schäden - mit höchster Sensitivität im MRT - zu führen. Wenngleich der Ausschluss sekundärer Demenzen in der Diagnostik einen wichtigen Stellenwert besitzt, liegt die Prävalenz insgesamt nur bei etwa 9% (Frölich L, 2011; Clarfield AM, 2003).

1.2.3 Prävalenz

1.2.3.1 national, allgemeine Bevölkerung

In der Bundesrepublik Deutschland liegt der aktuelle Anteil der Personen mit einer Demenz bei etwas über 1.600 je 100.000 Einwohner. Eine Verdoppelung der Prävalenz wird in den nächsten dreißig Jahren erwartet (Sütterlin S, 2011). Im Jahr 2050 könnten somit 2,6 Millionen von dann prospektiv 69,4 Millionen Einwohnern (Statistisches Bundesamt Deutschland) in Deutschland betroffen sein. Die starke Assoziation der Demenz mit dem Alter zeigt einen entsprechend hohen Anteil älterer betroffener Personen (Diagramm 11).

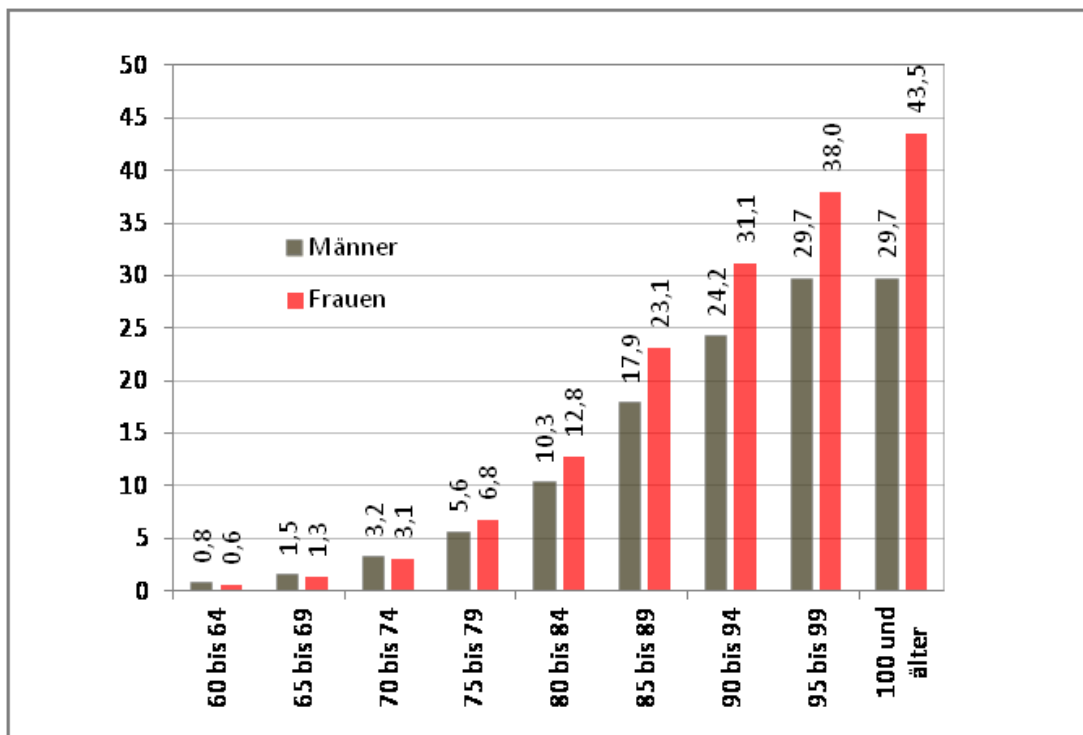


Diagramm 11, Altersspezifische Prävalenzraten der Demenz in Deutschland.

In Prozent nach Alter und Geschlecht. Daten nach (Ziegler und Dobhammer, 2009)

Frauen sind aufgrund der „höheren Lebenserwartung und den kriegsbedingt dezimierten männlichen Kohorten“ etwa zweimal häufiger betroffen (Ziegler U, 2009). Nach Daten der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Statistisches Bundesamt Deutschland) könnten im Jahre 2060 etwa 4,5% aller Frauen und etwa 3,4% der Männer in Deutschland an Demenz erkrankt sein (Sütterlin S, 2011).

1.2.3.2 regional, allgemeine Bevölkerung

Im Landkreis Gießen beträgt der Anteil der Menschen mit einer Demenz bezogen auf das Jahr 2008, relativ gesehen 1.435 je 100.000 Einwohner mit einer Erwartung von 2.082 je 100.000 Einwohner im Jahre 2025. Werden demographisch regionale Bevölkerungsentwicklungen berücksichtigt, resultiert ein Anstieg der absoluten Patientenzahlen um 48%. Für die direkte Umgebung im Regierungsbezirk Gießen mit den Kreisen Marburg-Biedenkopf, Limburg-Weilburg, Lahn-Dill-Kreis und den Vogelsbergkreis sind die Daten vergleichbar, wohingegen für die letzteren beiden, ein niedrigerer Anstieg der absoluten Anzahl Demenzkranker aufgrund eines Bevölkerungsrückganges erwartet wird (Sütterlin S, 2011).

1.2.3.3 bei chronischer Nierenerkrankung

Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit können schon in frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nachgewiesen werden. Die CKD stellt dabei einen unabhängigen Risikofaktor dar (u.a. Etgen T, 2011; weitere Literaturstellen in Kapitel 2.1.1). Nur vereinzelt wurde dies in Frage gestellt. Beispielsweise konnte die Osteoporotic Fractures in Men Study (Slinin, 2008) nach Adjustierung verschiedener Variablen (Alter, Ausbildung, Ethnie, Diabetes, Hypertonie, Stroke u.a.) kein unabhängiges Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz (mit mild bis moderater Ausprägung) für eine kognitive Beeinträchtigung feststellen (n=5.929 Männer, mittleres Alter 74 Jahre, longitudinale Beobachtung mit follow up nach 5 Jahren unter Verwendung des Modified MMST).

Bereits Jahre vor dem Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz zeichnet sich die Entwicklung eines milden kognitiven Defizites mit klarer Beziehung zur glomerulären Filtrationsrate und deren Rückgang ab (Murray AM, 2008). Defizite sind im CKD Stadium III ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) gegenüber einer Kontrollgruppe ($GFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) statistisch signifikant - auch nach Adjustierung gegen Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildung, stattgehabten Apoplex und wesentliche kardiovaskuläre Risikofaktoren - nachzuweisen (Elias MF, 2009). Anhand standardisierter psychometrischer Verfahren wurde dies - unabhängig von Alter,

Bildung und typischen Confoundern - für die unterschiedlichen Stadien der CKD (Kontrolle gegen nicht nierenkranke Personen) belegt (Kurella M, 2004). Die mentalen Defizite erstreckten sich hierbei über verschiedene kognitive Bereiche.

Nach den Untersuchungen von Elias (Elias MF, 2009) sind einige kognitive Domänen der CKD-Patienten „more vulnerable“, insbesondere im Bereich der visuell-räumlichen Orientierung, Wiedererkennung und Problemlösung sowie der Aufmerksamkeit, Konzentration, Geschwindigkeit der visuellen Verarbeitung und psychomotorischen Performance. Hier bestehen nach Elias schon für leichte visuell-räumliche Einschränkungen bei hohen integrativen kognitiven Ansprüchen - wie dem Fliegen eines Flugzeuges - klare Defizite und ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz. Für das Befolgen mündlich oder schriftlich erteilter Medikamenten- bzw. Diätpläne sind nach Elias bei fehlenden Defiziten im Arbeits- oder episodisch verbalen Gedächtnis, zunächst keine Probleme im Alltag zu erwarten.

Die Bedeutung und das Ausmaß der Defizite nimmt aber offensichtlich mit der Progression der Nierenerkrankung weiter zu. In einer Untersuchung an 338 ESRD-Patienten (Alter >55, im Mittel 71,2 Jahre; 82,6% Kaukasier; 45,9% Frauen) in Minneapolis und St. Paul (USA) wurden bei 36,4% der Patienten moderate und bei 37,0% schwere kognitive Defizite im Sinne einer manifesten Demenz (mittels eingehender neuropsychologischer Untersuchung) nachgewiesen. Im Vergleich zeigten nierengesunde Personen nur in 11,9% schwere kognitive Einschränkungen (adjustiert für Alter, Geschlecht und Ethnie; mittlerer Bildungsgrad leicht abweichend: 14.3 +/- 3.0 Normalbevölkerung vs. 12.6 +/- 2.9 Bildungsjahre ESRD-Population), OR 3,54 (p<0,02). Nach Aktenlage war nur für 4% der untersuchten ESRD-Patienten eine kognitive Beeinträchtigung bekannt und dokumentiert, andererseits zeigten nur 12,7% der ESRD-Patienten keine Einschränkungen im Rahmen der Studie (Murray AM, 2006).

Zuvor hatte Kurella (Kurella M, 2004) in einer Querschnittsstudie vergleichbare Ergebnisse aufgezeigt: Die Prävalenz `globales kognitives Defizit` bei 80 ESRD-

Patienten (mittleres Alter 61,2 +/- 14,3 Jahre; 16% Kaukasier, 53% Afrikaner; 40% Frauen; drei standardisierte neuropsychologische Tests) in San Francisco (USA) lag bei 27% - mehr als doppelt so hoch wie in der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung. Gedächtnisstörungen und Einschränkungen der exekutiven Handlungsfähigkeit wurden in 33%, bzw. 38% der Patienten nachgewiesen.

Die erste große, an insgesamt 336 Hämodialysepatienten (Alter 23 bis 93 Jahre) in Cleveland, Ohio (USA) durchgeführte Untersuchung zur Prävalenz kognitiver Einschränkungen bei ESRD, publizierte Segal (Segal AR, 1997). Mit dem MMST wurden in 8% schwere bis moderate, in weiteren 22% milde kognitive Defizite nachgewiesen. Die verwendeten Grenzwerte betrugen 0 - 17, bzw. 18 - 23 von maximal 30 Punkten.

Auf europäischer Ebene zeigte eine Untersuchung von 84 Dialysepatienten in Ankara (Türkei) bei 11% der Patienten schwere bis moderate und bei 21% milde kognitive Defizite mit dem MMST. Die Grenzwerte lagen ebenfalls bei 0 – 17 bzw. 18 - 23 Punkten (Kutlay S, 2001).

Eine neuropsychologisch - radiologische Untersuchung aus dem Jahr 1995 an 30 ESRD-Patienten (mittleres Alter 58 ± 9 Jahre, Altersspanne 37-69 Jahre; 21 Männer; 9 Patienten mit stattgehabten cerebrovasculären Ereignissen) in Graz (Österreich), sicherte bei 24 Patienten (80%) nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IIIR, eine Demenz. Dabei erreichte die gesamte Patientengruppe im zusätzlich durchgeführten MMST einen Mittelwert von $22,9 \pm 4,0$ Punkte - versus $27,9 \pm 1,4$ Punkte ($p < 0,001$) der Kontrollgruppe (adjustiert für Alter, Geschlecht und cardiovasculäre Major-Risikofaktoren, (Fazekas G, 1995).

Als mögliche Ursachen einer erhöhten Prävalenz der Demenz bei Dialysepatienten, kommen neben den allgemeinen und vaskulären Risikofaktoren, eine ganze Reihe sehr spezieller Komplikationen in Betracht: Metabolische Azidose, Elektrolytstörungen (insbesondere Hypo- und Hybernatriämie, Hyperkalzämie,

Eisenmangel), renale Anämie, Hyperparathyreoidismus, Aluminiumintoxikation, Polypharmakotherapie, Depressionen, Suchtmittelabusus, Mangelernährung mit Hypalbuminämie, sowie Thiamin, Folsäure, B6 und B12-Defizite, chronische Inflammation und oxidativer Stress, eingeschränkte Immunkompetenz, häufige Infektionen.

Von der technischen Seite sind zusätzlich folgende Probleme zu nennen:

Insuffiziente Dialyse mit latenter Urämie, Einschränkung der zerebralen Mikroperfusion durch Flüssigkeitsentzug - im Extremfall hierbei auch episodisch auftretende hypotensive Blutdruckabfälle, gesteigerte Blutviskosität mit Mikroembolisationen, Disäquilibrium bei rascher Normalisierung urämischer Toxine, wie beispielsweise hoher Harnstoffkonzentrationen. Letzteres tritt insbesondere bei inzidenten Dialysepatienten auf und geht mit einem Hirnödem einher.

Für höhere Dialysedosen, gemessen am Kt/V, konnte im Rahmen einer Querschnittsstudie mit Durchführung einer neuropsychologischen Testbatterie keine bessere kognitive Funktion (Gedächtnis und exekutive Funktionen) nachgewiesen werden (Giang LM, 2011). Der MMS-Test fiel bei hoher Kt/V tendenziell, aber nicht signifikant, schlechter aus.

Unter Verwendung von Daten aus den Frequent Hemodialysis Network trials (FHN), konnte unter relativ gesunden HD Patienten mit einem erweiterten MMS-Test, dem 3MS-Test, keine Assoziation zwischen Dialyseintensität (gemessen am Kt/V) und kognitiver Funktion festgestellt werden. Für den Teilbereich der exekutiven Funktion, war bei höherem Kt/V ein signifikant schlechteres Testergebnis (Trail Making Test, Part B) nachzuweisen (Tamura MK, 2010).

1.2.4 Inzidenz

Die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken ist vor dem 65. Lebensjahr gering, steigt dann aber mit dem Alter kontinuierlich und ab dem 80. Lebensjahr rapide an. Somit zeigt auch die Anzahl der Neuerkrankungen eine

Altersabhängigkeit. Sie wurde im Jahr 2007 in Deutschland auf ca. 256.000 Personen geschätzt, davon waren 244.000 Patienten über 65 Jahre alt (Tabelle 2).

Alter	Westdeutschland		Ostdeutschland	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
65 – 69	4.8	6.4	2.4	2.5
70 – 74	12.3	10.8	4.7	2.2
75 – 79	22.9	15.7	6.5	4.2
80 – 84	34.9	15.8	9.6	3.0
85 – 89	32.9	9.4	8.4	2.5
90+	19.9	5.1	6.7	1.0
65+	127.6	63.1	38.4	15.2

Tabelle 2, Demenz-Inzidenz in Deutschland. Nach Alter, Geschlecht und Region (in 1000) im Jahr 2007. Ziegler und Doblhammer, 2009

1.2.5 Demenzsyndrome

Die weit häufigste Form der primären Demenz ist mit einem Anteil von 65% der Morbus Alzheimer, gefolgt von der vaskulären Demenz und einer Mischform von beiden mit einem Anteil von jeweils 15% (Diagramm 12). Damit einhergehend, sind nach internationalen epidemiologischen klinischen Daten, etwa 50-70% der Alzheimer-Demenz und ca. 15-25% der vaskulären Demenz zuzuordnen (Qiu C, 2007).

Nicht immer lässt sich die Ätiologie zweifelsfrei einer Form zuordnen. Seltene Ursachen stellen die Fronto-Temporale-, die Lewy-Körper-, oder Parkinson-Demenz dar. Bis auf die vaskuläre Demenz sind alle Formen degenerativen Charakters.

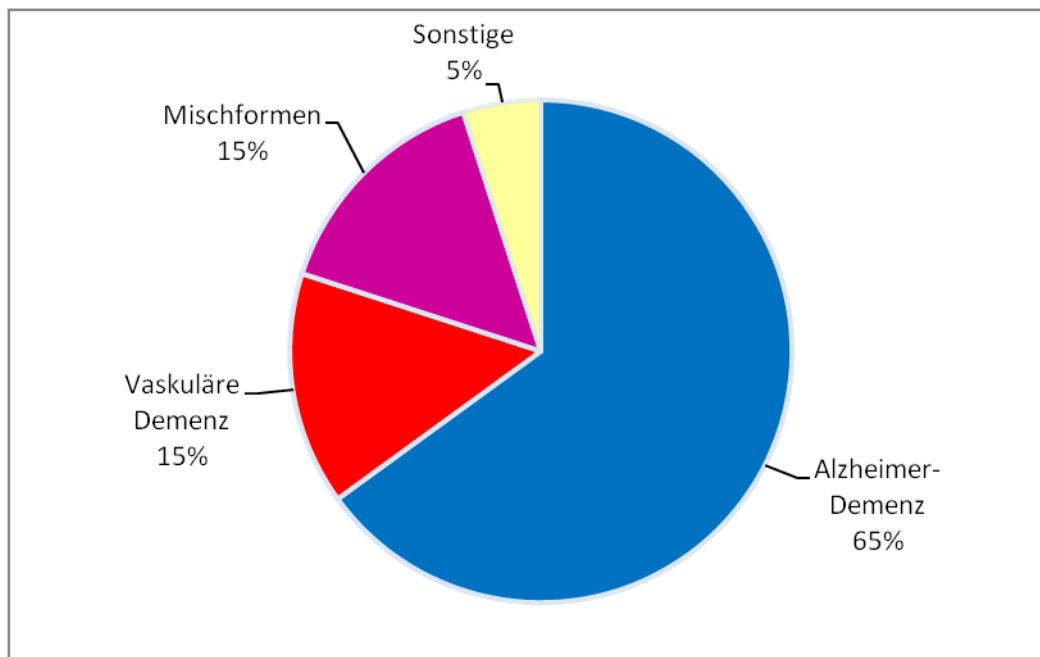


Diagramm 12; Demenzformen und deren Häufigkeit (Sütterlin S, Hoßmann I, Klingholz R. Demenz-Report, 2011)

1.2.5.1 Alzheimer-Demenz

Der neurodegenerative Morbus Alzheimer ist in etwa 50-75% Ursache einer Demenzerkrankung (Demenz vom Alzheimer-Typ, DAT), weltweit waren dies bereits 2006 mehr als 26 Millionen Patienten (Brookmeyer, 2007). In ihrer häufigsten, senilen Form tritt die Erkrankung regelhaft ab dem 65. Lebensjahr auf, in den seltenen frühen Erkrankungsfällen mit familiärer Häufung (Early-Onset Familial Alzheimer Disease, EOFAD) können verschiedene Genmutationen (drei bekannte Subtypen der EOFAD: AD3, AD1, und AD4 (Tsuang et al, 1999)) ursächlich sein. Insgesamt bleibt die Ätiologie jedoch nur in 25% durch familiäre Häufung (early und late onset) erklärt, darüber hinaus unklar (Thomas D Bird, 2011). Die Klinik beginnt meist schleichend und geht immer mit einer Gedächtnisstörung plus mindestens einer weiteren gestörten Dimension kognitiver Leistung einher. (Herold, 2011; WHO, ICD-10). Betroffene Patienten zeigen einen kontinuierlichen, progredienten Abbau intellektuell-kognitiver Leistungen wie Wortfindungs-, Sprach- und Gedächtnisstörungen bis hin zum völligen Verlust der Sprache und einem „Dahindämmern ohne reflektierendes Bewusstsein“. (Markowitsch HJ, 1992). Bildmorphologisch können lokalisierte atrophe Areale, insbesondere der

Großhirnrinde (medio temporal, parietal und frontal) und im Bereich des Hippocampus (verantwortlich für Amnesie) nachgewiesen werden. Histologisch gelingt der Nachweis von ausgedehnten extrazellulären amyloiden Plaques und intrazellulären Fibrillen („tangles“) aus Tau-Protein, erstmals 1907 von Alois Alzheimer (1864-1915) beschrieben. Bemerkenswerterweise finden sich diese Proteinablagerungen auch bei geistig gesund gealterten Patienten – normalerweise jedoch in deutlich reduzierter Anzahl. Nach Poeck stellen die Ablagerungen eher in ihrer Quantität und dem inhomogenen Verteilungsmuster das charakteristische Merkmal dar (Poeck, 2006). Aber auch dies muss nach einer Untersuchung von (Snowdon DA, 2003) wohl differenzierter betrachtet werden. In acht Prozent der Studienteilnehmerinnen der „Minnesota nun study“, mit neuropathologisch gesicherter schwerster Ausprägung der Alzheimer'schen Erkrankung, konnten zu Lebzeiten keine Gedächtnisstörungen festgestellt werden.

1.2.5.2 Vaskuläre Demenz

Die entscheidende pathophysiologische Rolle zur Entstehung einer vaskulären Demenz (VD) spielen mikro- oder makrovaskuläre Schädigungen im Bereich der zerebralen Strombahn. Hierbei sind einzelne oder wiederholende Infarzierungen in Form von Thrombosen, Embolien bzw. Blutungen oder aber rezidivierende systemisch ischämische Episoden, auf dem Boden einer hypertensiven Mikroangiopathie ursächlich. Je nach Ausmaß bedingt dies einen akuten oder schleichenden Beginn der Erkrankung, wobei Makroereignisse als klassische vaskuläre Multiinfarktdemenz (Hachinski VC, 1974) den neuronalen Untergang einer „kritischen Masse“ - oder einzeln auftretend, eine strategische Lokalisation - erreichen müssen. Als kumulativer Endzustand einer arteriosklerotischen Ischämie der kleinen Gefäße, können lakunäre oder konfluierende, typischerweise subkortikal gelegene Marklagerläsionen resultieren, betont periventrikulär und im Bereich der Basalganglien. Eine histologisch nachweisbare Lipohyalinose bedingt hierbei eine Verdickung der arteriolen Gefäßwände, Hypoperfusion eine Demyelinisierung (S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen, 2009).

Das vaskuläre Demenzsyndrom tritt laut den wissenschaftlichen NINDS-AIREN-Kriterien (S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen, 2009) u.a. mit früh auftretenden Gangstörungen, motorischer Unsicherheit, häufigem Harndrang und einer Depression auf. Nach ICD-10 (WHO) werden mit F01.0 bis F01.3 die vaskuläre Demenz mit akutem Beginn, die Multiinfarkt-Demenz, die oben beschriebene subkortikale arteriosklerotische Demenz (Synonyme: SAE, Morbus Binswanger), sowie Mischformen unterschieden.

1.2.5.3 Mischformen von Alzheimer und vaskulärer Demenz

Ein Nebeneinander von neurodegenerativen und vaskulären zerebralen Schädigungen wird mit zunehmender Prävalenz in höherem Alter beobachtet und als mixed dementia (MD) bezeichnet. Neuropathologische Untersuchungen zeigen insbesondere bei älteren Patienten ein: „Kontinuum von Veränderungen, das eher quantitativ denn qualitativ einer bestimmten Demenzunterform zugeordnet werden kann“ (Kalaria, 2002; Leitlinie Vaskuläre Demenzen, 2009). Dabei können – für sich gesehen - relativ geringe vaskuläre Schädigungen ausreichen, um bei einer primär degenerativen Hirnveränderung eine Demenz zu induzieren. Im umgekehrten Fall gilt das ebenso. (Knecht S, 2004).

1.2.5.4 Mild cognitive impairment (MCI)

Von der manifesten Demenz abzugrenzen ist eine milde kognitive Störung, die den Betroffenen im Alltag zunächst noch nicht oder allenfalls bei komplex strukturierten Tätigkeiten auffällt, und eher als eine subjektive Leistungsschwäche empfunden wird. Anhand testpsychologischer Untersuchungen kann jedoch – bei unbeeinträchtigtem Intelligenzniveau - ein kognitives Defizit objektiviert werden. Nach der Konsensuskonferenz 2003 in Stockholm, ist dabei ein Abfall auf eine nicht mehr altersentsprechende kognitive Leistungsfähigkeit von einem ehemals höheren Niveau, erforderlich (Winblad B, 2004). Zunächst reicht das Ausmaß der Defizite nicht zur Diagnose einer Demenz nach ICD -10, nicht selten stellt dies jedoch den Beginn einer weiteren dementiellen Entwicklung dar. Die Progression eines nach Mayo definierten MCI zur manifesten Demenz wird mit einer jährlichen Konversionsrate von 5-10 % (Mitchell AJ, 04/2009) bei Winblad (Winblad B, 2004)

mit 10-20% angegeben. Bisherige Versuche einer phänotypischen Subgruppenbildung des MCI konnten keine hinreichende Vorhersage bzw. Zuordnung zu sich mutmaßlich entwickelnden Demenzsyndromen herstellen. Prinzipiell wird für alle Betroffenen aufgrund des erhöhten Demenzrisikos eine testpsychologische Verlaufskontrolle im Intervall empfohlen (Leube DT, 2011). Die German Study on Aging, Cognition and Dementia (Jessen F et al, 2010) gibt hierfür guten Grund. Multizentrisch wurden über 74 jährige, nicht demente, ambulante Patienten longitudinal beobachtet und ausführlich neuropsychologisch untersucht. Die Angabe einer subjektiven, Besorgnis erregenden Verschlechterung des Gedächtnisses (SMI) zu Beginn der Studie, korrelierte im gesamten Verlauf mit der Entwicklung einer Demenz (allgemein) und einer Alzheimer-Demenz (DAT). Bei zwischenzeitlichem Nachweis eines MCI, bestand im zweiten follow-up nach drei Jahren ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko: Demenz (allgemein) OR 8.9, 95% CI 3.69-21.60, insbesondere einer Alzheimer-Demenz OR 19.3, 5.29-70.81. Hingegen konnte aus der Sequenz: initiales SMI - MCI kein Zusammenhang mit der Entwicklung einer vaskulären Demenz belegt werden (OR 1.05, 0.10-11.08). Relevanz erlangt die Diagnose eines MCI in der Identifizierung von Risikopatienten und der zeitlichen Erweiterung des therapeutisch nutzbaren Fensters (Etgen T, 2011). Das mild cognitive impairment wurde 2013 von der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft in ihr diagnostisches Manual und Standardwerk unter die neue Rubrik „neurocognitive disorders“ aufgenommen und seither als „mild neurocognitive disorder“ bezeichnet - analog die Demenz als „major neurocognitive disorder“ (DSM-V, 2013). Die Begriffe werden in der Literatur aktuell noch parallel benutzt.

1.2.6 Therapie

1.2.6.1 Prävention

Die traditionellen atherosklerotischen Risikofaktoren (RF), die zu einer unspezifischen Gefäßerkrankung und damit auch zur Entstehung einer VD führen können, sind bekannt und in Ihrer Bedeutung aktuell belegt (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001). Hierin wird die pathogenetische Sonderstellung des LDL (oxidierte LDL-Partikel

infiltrieren die Gefäßintima) unterstrichen. Als weitere RF werden genannt: Tabakkonsum, Blutdruck über 140/90 mmHg, HDL-Spiegel < 40 mg/dl, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese für eine KHK, Alter > 45 Jahre für Männer bzw. > 55 Jahre für Frauen, Adipositas mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, Bewegungsmangel und Ernährungsgewohnheiten. Sie können nach Libby in zwei Kategorien unterteilt werden (Libby P 2009):

- a) essentielle RF, die sich einer günstigen Beeinflussung entziehen
- b) durch Änderung des Lebensstils oder medikamentöse Therapie modifizierbare RF

Als erweiterte Risiken sind kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz mit Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, Lungenentzündungen und epileptische Anfälle anzusehen, Erkrankungen die übergeordnet eine Hypoxie oder globale Ischämie triggern können (Moroney et al, 1996). Es werden toxische Nebenwirkungen durch Alkoholmissbrauch, Umgang mit Herbiziden, Pestiziden, flüssigen Kunststoffen oder Gummilösungen und eine geringe Schulbildung unter 6 Jahren genannt (Lindsay et al, 1997). Demographische Risikofaktoren stellen hohes Alter und männliches Geschlecht dar (Desmond, 2004). Ergänzend werden als eigenständige Risikofaktoren einer makroangiopathischen Hirnschädigung, in Form eines Schlaganfalles, Depressionen und psychosozialer Stress genannt (O'Donnell MJ, 2010). Die Bedeutung laborchemischer (kardiovaskulärer) RF wie erhöhte Plasmaspiegel von Homocystein, Lipoprotein(a) und Entzündungsmarkern konnte bisher nicht gesichert werden. Es sind möglicherweise Parameter ohne eigenständigen pathogenetischen Bezug zur Demenz.

Die Vermeidung bzw. Behandlung der nach Libby modifizierbaren Risikofaktoren einer VD wird zur Primärprävention, aber auch um ein Fortschreiten bereits bestehender Symptomatik zu verlangsamen, empfohlen (Expertenkonsens, S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen, 2009). Bezüglich der Primär- und Sekundärprävention zerebraler ischämischer Insulte wird auf die umfassenden Leitlinien der DGN verwiesen (Diener H-C, 2008).

Da die Ätiologie der degenerativen Demenzformen trotz intensiver Forschungsbemühungen bis heute noch nicht vollständig geklärt ist, können diesbezüglich keine speziellen präventiven Maßnahmen formuliert werden. Jedoch bestehen bereits seit Jahren Hinweise, dass vaskuläre Risikofaktoren und Störungen der Mikrozirkulation die Entwicklung einer DAT begünstigen (Skoog, 1998; de la Torre JC, 1993). Aufgrund der dargelegten kumulativen Effekte, ist bei primär degenerativen Erkrankungen des Gehirns ein präventiver Ansatz in der Behandlung vaskulärer Risikofaktoren zu sehen, auch wenn die gegenseitigen Interaktionen auf molekularer Ebene noch ein breites Forschungsfeld darstellen. Einen möglichen Aspekt könnten mikrovaskular-neuronale Modelle auf der Ebene endothelialer inflammatorischer Mediatoren darstellen (Grammas P, 2011).

1.2.6.2 Medikamentös

Insgesamt betrachtet, sind bis zum heutigen Tage alle medikamentösen Therapieansätze in ihrer Wirkung limitiert, können allenfalls die Progression der Demenzsymptomatik um einige Monate verschieben. Hervorzuheben sind positive Effekte auf die Verrichtung von Alltagsaktivitäten und eine Besserung der kognitiven Funktion bei Patienten in einem leichten bis mittelschweren Stadium der DAT unter Therapie mit Acetylcholin-Esterase-Hemmern. Unter Therapie mit NMDA-Rezeptor-Antagonisten können bei leicht bis schweren Stadien einer DAT „kleine Effekte“ auf die Kognition und Alltagsfunktion beobachtet werden. (beide mit Empfehlungsgrad B der S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen, 2009). Auf die Mortalität der Alzheimer Demenz haben die derzeit eingesetzten Therapeutika keinen signifikanten Einfluss (Suh GH et al, 2011).

Zur symptomatischen Behandlung der VD gibt es bei fehlender Evidenz keine systematische Therapieempfehlung.

1.2.6.3 Psychosoziale Interventionen

Mit unterschiedlicher Zielsetzung sind verschiedene therapeutische Ansätze zur Behandlung kognitiver Defizite, meist aus dem Bereich der Psychotherapie, entwickelt worden. Dabei steht im Mittelpunkt eine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und Angehörigen, aber auch die Arbeit an der

Akzeptanz einer neuen Lebenssituation. Die Bewertung der S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen, zeigt für alle kognitiven Maßnahmen wie kognitives Training, kognitive Stimulation z.B. durch Einbindung in Gespräche oder Spiele, Realitäts-Orientierungs-Training und positive Reminiszenz (lat. reminisci „sich erinnern“) geringe aber positive Effekte bei mild bis moderat ausgeprägter Demenz. Evidenz wird auch für Ergotherapie mit dem Ziel der Verbesserung von Alltagsfunktionen, körperliche Aktivierung und aktive Musiktherapie angegeben. Alle weiteren, hier nicht aufgeführten Maßnahmen, bleiben in der Bewertung dahinter zurück.

2. Fragestellung

2.1 Zusammenfassung und Interpretation der Grundlagen

Chronische Niereninsuffizienz wurde als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung beschrieben (Seliger SL, 2004; Kurella M, 2005; Etgen T, 2009; Khatri M, 2009). Dabei korreliert ein Voranschreiten der Niereninsuffizienz mit weiterer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Buchman AS, 2009). Bereits eine milde kognitive Einschränkung stellt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz dar. Diese manifestiert sich weit überwiegend im höheren Alter, also jenseits des 60. Lebensjahres und geht u.a. mit massiven Einschränkungen der Lebensqualität und Eigenständigkeit einher. Die Population der ESRD-Patienten in der westlichen Bevölkerung wurde parallel zur allgemeinen demographischen Entwicklung, immer älter. Das Durchschnittsalter der Dialysepatienten stagniert nun auf einem hohen Niveau. Nebenbei stieg die Prävalenz des Diabetes mellitus und die hypertensiver vaskulärer Schädigungen bei inzidenten Dialysepatienten - beide stellen eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz dar.

Theoretisch stellt das Stadium der milden kognitiven Beeinträchtigung ein Zeitfenster dar, in dem eine erfolgreiche Diagnose und Behandlung modifizierbarer Risikofaktoren den Verlauf günstig beeinflussen kann, insbesondere für die etwa 10% der Betroffenen, die jährlich in eine Demenz konvertieren. Klinisch ist eine

beginnende dementielle Erkrankung, selbst vom persönlichen Umfeld des Patienten, initial kaum wahrzunehmen. Aber auch im Verlauf, mit ersten Anzeichen und Defiziten, wird eine dementielle Erkrankung offensichtlich nur selten weiter abgeklärt, damit auch nicht diagnostiziert und (nach ICD-10) kodiert. Die Gründe dafür sind unklar und wahrscheinlich vielfältig. Werden nur die in der Akte dokumentierten Demenzerkrankungen von ESRD-Patienten betrachtet, liegt die Prävalenz der Demenz bei Dialysepatienten in Deutschland, bei scheinbar 3% (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS, n gesamt = 16.694, Review der Diagnosen in Patientenakten, Datensammlung ab 1998-2000 in Deutschland mit hier n = 905 untersuchten Dialysepatienten, mittleres Alter 61,0 +/- 14.0 Jahre; Kurella M, 2006).

Neuropsychologische Untersuchungen von Dialysepatienten zeigen jedoch häufige und teils deutlich ausgeprägte kognitive Beeinträchtigungen (siehe Kapitel 1.2.3.3). In diesen Studien erscheint die Prävalenz kognitiver Defizite wesentlich höher, als in den Ländern, die an der Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS, Prävalenz nach Review der Akte: USA 6%, Europa 1-3%) teilgenommen haben. Gegenüber der Allgemeinbevölkerung, wird von einer etwa zwei- bis siebenfach erhöhten Prävalenz kognitiver Defizite bei ESRD ausgegangen (Kurella M, 2006). Die publizierten neuropsychologischen Daten (siehe Kapitel 1.2.3.3) stammten jedoch weit überwiegend aus dem angloamerikanischen Raum. Vergleichbare, nationale Untersuchungen in der Bundesrepublik Deutschland lagen zum Zeitpunkt unserer Studienplanung in 2008/09 nicht vor. Da das angloamerikanische ESRD-Patientenkollektiv bezüglich Altersentwicklung, den renalen Grunderkrankungen und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Demenz nach unserer Interpretation mit den ESRD-Patienten in der Bundesrepublik Deutschland durchaus vergleichbar erschien, unterstellten wir auch für Deutschland ein unzureichend erkanntes und inadäquat behandeltes Erkrankungsphänomen.

In unserer nephrologischen Arbeitsgruppe entstand hierauf die Überlegung, diesen Verdacht durch eine detaillierte Untersuchung an Dialysepatienten zu belegen, denn gerade bei diesen bestehen komplexe Medikations- und Ernährungspläne,

sowie Empfehlungen zum Flüssigkeitshaushalt, deren Befolgung Einfluss auf das Überleben hat. Hierzu sind entsprechende kognitive Kompetenzen erforderlich - oder in Kenntnis nachgewiesener Defizite, intensivere, teils betreuende Maßnahmen unter Einbeziehung des Umfeldes der Patienten. Der überdurchschnittliche Aufwand in der Behandlung demenzkranker Patienten, erfordert in jedem Fall zusätzliche personelle und finanzielle Ressourcen.

Aus statistischen Gründen wurde zunächst eine Pilotuntersuchung mit einem etablierten Demenzscreening zur orientierenden Beurteilung der Relevanz in einer kleinen, gut kontrollierten Kohorte geplant, deren Gegenstand die vorliegende Arbeit ist. Bei entsprechendem Ergebnis sollte mit den erhaltenen Informationen (u.a. Interesse, Einwilligungs- und Kooperationsbereitschaft der Patienten, Durchführbarkeit der Aufklärung, Anamnese und Testdurchführung während der Dialyse) in einem zweiten Schritt, eine regionale Prävalenzanalyse mit eingehendem neurokognitiven Assessment geplant werden.

Kleinere Untersuchungen mit dem MMST an ESRD-Patienten aus der Türkei und Österreich, hatten unsere Annahme relevanter Defizite unterstützt (Kutlay S, 2001; Fazekas G, 1995).

2.2 Formulierung der Fragen und Ziele

Die Fragestellungen und Ziele der Pilotstudie wurden folgendermaßen formuliert:

- 1) Erfassung der Häufigkeit mindestens moderater bis relevanter kognitiver Einschränkungen bei Dialysepatienten des PHV-Behandlungszentrums der Universitätsstadt Gießen und der Zweigniederlassung in der Stadt Lich (Landkreis Gießen) mit dem Mini-Mental Status Test.
- 2) Charakterisierung von allgemeinen, vaskulären und renalen Risikofaktoren anhand Daten der Patientenakte, Labor, Anamnese und zusätzlicher Durchführung der Geriatric-Depression Scale.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Planung der Studie erfolgte durch eine Arbeitsgruppe der Philipps Universität Marburg, Abt. für Nephrologie - CA Prof. Dr. med. J. Hoyer, unter der Leitung von Herrn OA PD Dr. med. U. Kuhlmann. Vorab wurde der Ethikkommission an der Philipps Universität Marburg das Studienprotokoll zur Begutachtung vorgelegt. Dieses wurde im August 2009 mit einem positiven Votum beschieden.

Die Untersuchung wurde als Pilotstudie zur Erfassung der Häufigkeit (mindestens moderater) kognitiver Einschränkungen bei Dialysepatienten geplant. Sie umfasst alle Patienten, die im November 2009 mittels eines Verfahrens der extrakorporalen Blutreinigung in den Einrichtungen der PHV Gießen und Lich behandelt, bzw. im Zeitraum bis Abschluss der Studie im Mai 2010, neu in die Behandlung aufgenommen wurden. Als Pilotstudie sollten die Ergebnisse zunächst einen orientierenden Überblick zur Relevanz der Problematik geben und die Planung einer nachfolgenden, statistisch exakten Prävalenzanalyse (im Regierungspräsidium Gießen) mit dann eingehender neurokognitiver Untersuchung zur Ausprägung und Häufigkeit kognitiver Defizite bei terminaler Niereninsuffizienz, unterstützen.

Die praktische Durchführung der Studie lag in allen Teilen in der Hand eines ärztlichen Untersuchers. Die Tätigkeit umfasste dabei u.a. die individuelle Patientenaufklärung und Beurteilung der Teilnahmefähigkeit (nach den unten genannten Ausschlusskriterien), das Einholen des schriftlichen Einverständnisses, die Anamnese der Patienten, die Durchsicht und Datenauswertung der digitalen Patientenakte - die im Einzelfall um Einsichtnahme von Briefen und Akten im Archiv ergänzt wurde, die MMST- und GDS-Testdurchführung und anschließende Auswertung, die Übertragung der Daten und Laborwerte in eine Excel-Datenbank, die zweizeitige Überprüfung auf Rechen- und Übertragungsfehler (unter Mitwirkung von Herrn Dr. H. Karakizlis) und abschließende Archivierung der Studienunterlagen in der Abteilung für Nephrologie der Uniklinik Marburg.

3.2 Studienzentrum

Die Studie wurde am Georg-Haas Dialysezentrum der Patienten-Heimversorgung (PHV, Gemeinnützige Stiftung mit Sitz in Bad Homburg v.d.H.) in der Universitätsstadt Gießen und der zugehörigen Zweigniederlassung Lich, einem der größten ambulanten Dialysezentren Deutschlands, durchgeführt. Die ärztliche Leitung lag zum damaligen Zeitpunkt bei Herrn Prof. Dr. med. Volker Wizemann, Frau Annegret Graw, Herrn Dr. med. Sebastian Zschätzsch, und Herrn Dr. med. Stephan Wagner. Im Georg-Haas Dialysezentrum werden Patienten aus dem Stadtgebiet und dem Umland von Gießen behandelt. Der Einzugsbereich umfasst mit der Zweigniederlassung Lich den gesamten Landkreis Gießen.

Nach Anfrage im Sommer 2009, wurde das freundliche Einverständnis zur Durchführung unserer Studie durch o.a. Praxisärzte gegeben. Es ist anzumerken, dass es im Zentrum umfangreiche Erfahrungen mit der Durchführung klinisch pharmakologischer Phase III-Studien gab und neben den ärztlichen Leitern, hilfreiche logistische Unterstützung durch die Studienärztinnen Fr. Susanne Seidel und Frau Carmen Lotz gewährt wurde. Allen Mitarbeitern des Zentrums wurde vor Beginn der Studie anhand einer Präsentation das Konzept der Studie, deren Ziele und praktische Durchführung vorgestellt.

Mit Beginn der Datenerhebung im November 2009, befanden sich insgesamt 204 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in der genannten Einrichtung in ambulanter Hämodialysebehandlung. Patienten, die sich einer Heimhämo- oder Peritonealdialyse unterzogen, wurden - dies waren zum genannten Zeitpunkt sieben bzw. drei Patienten - in der Studienplanung aufgrund fehlender wissenschaftlicher Daten zu dieser besonderen Dialysepopulation und der geringen Patientenzahl, nicht in die Untersuchung mit einbezogen.

Die Dialysebehandlung der Patienten erfolgt in fünf Schichten an 70 Geräteplätzen, wobei jeder Patient typischerweise dreimal wöchentlich über vier bis fünf Stunden dialysiert wird. Dabei haben berufstätige Patienten die Möglichkeit, einer abendlich späten oder verlängerten nächtlichen Dialyse. In der Nachtdialyse wurden zu

diesem Zeitpunkt sechs Patienten über acht Stunden behandelt. Patienten in kritischem Allgemeinzustand, zu erwartenden Problemen wie instabilen Kreislaufverhältnissen oder Immobilität mit Abhängigkeit von ambulanten Transportdiensten, werden bevorzugt vormittags behandelt. Die Dialysebehandlungen werden nach den Qualitätskriterien der PHV von ausgebildetem Fachpflegepersonal durchgeführt. Jede Behandlung wird ärztlich visitiert.

3.3 Patienten

3.3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patienten, die nach eingehender Aufklärung über Ziel und Umfang der Studie sowie der Befragung, Testdurchführung, Datenerhebung und -speicherung ihr schriftliches Einverständnis erteilten.

3.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit: Teilnahme an einer laufenden anderweitigen Studie, Entzug der Entscheidungsvollmacht im Rahmen einer amtlichen Betreuung oder offensichtlich fehlender Durchführbarkeit. Letzteres wurde trotz Rücksprache mit den behandelnden Zentrumsärzten, in jedem Fall individuell überprüft und für den Fall nicht überwindbarer sprachlicher Differenzen - in der Regel bei Patienten ausländischer Abstammung mit fehlenden oder ungenügenden Deutschkenntnissen - oder einem offensichtlich stark eingeschränkten Allgemeinzustand, der einer ordnungsgemäßen Aufklärung entgegenstand, angenommen. Patienten die sich z.B. im Rahmen eines Urlaubes nur als Dialysegast im Studienzentrum aufhielten, wurden - wie umgekehrt abwesende Patienten, die sich in einem Urlaubszentrum oder einem Krankenhaus aufhielten - von der Teilnahme ausgeschlossen.

3.3.3 Übersicht der ausgeschlossenen Patienten

Im Untersuchungszeitraum bis Mai 2010 wurden insgesamt 223 Patienten in zufälliger Reihenfolge aufgesucht und aufgeklärt. Von diesen wurden 50 Personen aus den folgenden Gründen im Verlauf von der Teilnahme ausgeschlossen:

15 Patienten als Teilnehmer einer anderweitigen Studie,

11 Patienten mit fehlendem oder ungenügendem Sprachverständnis,
8 Patienten aufgrund krankheitsbedingt fehlender Durchführbarkeit,
6 Patienten als Gäste des Zentrums,
5 Patienten verstarben vor der Befragung,
2 Patienten mit amtlicher Betreuung,
je ein Patient aufgrund Transplantation, Umzug, längerer Abwesenheit durch Urlaub

Von den verbleibenden Patienten waren 158 mit der Teilnahme einverstanden und wurden eingeschlossen, 15 lehnten die Teilnahme ohne notwendige Begründung ab.

3.4 Datenerhebung und Auswertung

3.4.1 Durchführung

Die Befragung und konsekutive Testdurchführung erfolgte am Patientenbett nach Anschluss der Dialyse ohne zeitliche Vorgabe bei subjektiver Einschätzung eines ausreichenden Zeitfensters zum Abschluss der Behandlung. Im Einzelfall dauerte die Befragung und Testdurchführung nicht länger denn 30 Minuten, bei eingeschränkter Mitarbeit annähernd eine Stunde. Blutdruckwerte vor und nach Abschluss der Dialyse, wurden vom Dialyseprotokoll übernommen. Alle notwendigen Labordaten wurden separat - jedoch auf das Datum der Befragung bezogen und aktuell – mit der Liste der Vordiagnosen, der Dauer und Art des gewählten Dialyseverfahrens, dem Dialysefilter, der zuletzt gemessenen Harnstoffclearance Kt/V, der medikamentösen Dialyse- und Dauertherapie im Praxisinformationssystem (Nephro 7©) abgefragt und dokumentiert. Aus der Patientenakte wurde die renale Grunderkrankung, deren bisheriger Verlauf mit Beginn der Dialysebehandlung (Monat/Jahr) und ggf. intermittierender Aussetzung dieser aufgrund zeitweise stabiler Nierenfunktion nach allogener Nierentransplantation, erarbeitet. Die gesamte Dauer der Dialysebehandlung wurde für jeden Patienten auf einen Monat genau berechnet. Im Einzelfall wurden dazu, etwa zur Eingrenzung von Transplantationszeiten oder bei Einleitung der Dialyse in fremden Zentren, zusätzlich Patientenakten im Archiv eingesehen.

Die Studie nahm dem Protokoll gemäß, weder Einfluss auf die Art und Durchführung der Dialyse, noch die erforderliche Begleitmedikation. Es traten bei keinem Patienten studienassoziierte Komplikationen der Behandlung auf.

3.4.2 Datenerhebungsbogen

Jede Befragung erfolgte in Form einer ärztlichen Anamnese und standardisiert nach einem zuvor erarbeiteten Datenerhebungsbogen, der zunächst persönliche Daten zu Alter, Geschlecht, Ethnie und Dialysedauer beinhaltete. Die Art und Dauer des Schulabschlusses und einer ggf. abgeschlossenen Berufsausbildung (Lehre oder Studium) wurden erfragt. Bezüglich des Tabakkonsum wurde, falls nicht komplett ausgeschlossen, die bisherige Menge in pack years berechnet und der Status - ehemaliger oder aktiver Raucher - erfragt.

Um allgemeine vaskuläre Risikofaktoren einer Demenz zu identifizieren, wurden die digitalen Patientenakten mit den hierin dokumentierten Vordiagnosen und Medikamentenplänen gesichtet. Dabei wurden bekannte Begleiterkrankungen des Herzkreislaufsystems (arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung bzw. Zustand nach Herzinfarkt ggf. mit Therapie in Form einer Bypass-Operation oder Stent Implantation, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, transitorische zerebrale Ischämien oder manifester Apoplex), sowie des Stoffwechsels (Diabetes mellitus, Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämie), der Lungenfunktion (obstruktive Schlafapnoe) und bereits diagnostizierte dementielle oder depressive Erkrankungen, berücksichtigt. Alle Laborwerte wurden gesichtet und die jeweils aktuellsten Parameter für das Protokoll übernommen. Als Parameter einer akuten Inflammation wurden das C-reaktive Protein und bezüglich der nicht-vaskulären Risikofaktoren Anämie, Hyperparathyreoidismus und Aluminiumüberladung, die entsprechenden Hämoglobin-, Parathormon- und Aluminiumkonzentrationen im Serum bestimmt. In der quartalsweisen Routinelaborkontrolle der Dialysepatienten sind alle nephrologisch relevanten Laborwerte (Vitamin-D3, Calcium, Phosphat, Albumin, Harnstoff, Kreatinin, pH-Wert) enthalten.

Vervollständigend konnte nach Einsicht der Medikationslisten (orale Dauer- plus spezifische intravenöse Dialysemedikation) und Erfassung der Wirkstoffe ein detailliertes Einnahmeprofil jedes Patienten erarbeitet werden. Hierbei lag das Augenmerk auf der Gabe von den zur Blutbildung eingesetzten Erythropoetinderivaten, der häufig multimodal geführten antihypertensiven Medikation und der fraglichen Einnahme von sedierenden, antidementiven oder antidepressiven Medikamenten.

Abschließend wurde der etablierte Mini-Mental Status Test (MMST) zur orientierenden Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit und etwaiger Defizite, durchgeführt. Um zusätzlich depressive Stimmungslagen als Störfaktor für kognitive Einschränkungen abgrenzen zu können, wurde im Verlauf der Studie ergänzend die Geriatrische Depressions-Skala (GDS) in die Untersuchung einbezogen, da einzelne Patienten im Rahmen der Anamnese subjektiv zumindest den Verdacht einer depressiven Episode gaben. Der GDS wurde den zu diesem Zeitpunkt bereits untersuchten Patienten nachträglich als Fragebogen vorgelegt. Er liegt abschließend für 83,5 % der Patienten vor.

3.4.3 Mini Mental Status Test (MMST)

Ziel der Studie war der Nachweis mindestens moderater bis relevanter kognitiver Einschränkungen bei Dialysepatienten anhand eines geeigneten Screenings. Der MMST ist wohl einer der ältesten und am besten evaluierten Instrumente zur kurzen, orientierenden Untersuchung eines Probanden auf eine vorhandene Demenz (Folstein MF, 1975). Mit einer maximalen Punktzahl von 30 werden folgende Teilbereiche der kognitiven Leistung beurteilt:

- a) zeitliche und örtliche Orientierung (10 Punkte)
- b) Merkfähigkeit und Kurzzeitgedächtnis (6 Punkte)
- c) Aufmerksamkeit und Rechnen (5 Punkte)
- d) Sprache (8 Punkte)
- e) Nachzeichnen (1 Punkt)

Die MMST-Ergebnisse sind abhängig von Alter und Bildungsgrad, aber nicht vom Geschlecht der Probanden (Tombaugh TN, 1992). Es liegen alters- und bildungsbezogene Referenzwerte vor (Crum RM, 1993), deren Verwendung die diagnostische Sensitivität des MMST steigert (Tangalos EG, 1996). Für Testergebnisse < 24 (von 30 möglichen) Punkten, besitzt der MMST eine Sensitivität und Spezifität > 80%, um in der Allgemeinbevölkerung eine Demenz nachzuweisen (Kurella Tamura M, 2011). Nach Anthony zeigt der MMST eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 82% (bei einem cut off von < 24 bzw. ≥ 24 Pkt.) unter Patienten einer allgemein-medizinischen Station, Demenz gegenüber der Referenz einer standardisierten psychiatrischen Beurteilung, zu erkennen (Anthony JC, 1982).

Eine Metaanalyse von Mitchell (Mitchell AJ, 01/2009) weist für den MMST in Populationen mit hoher Demenzprävalenz, wie es für unsere Studienpopulation erwartet wurde (s. Kapitel 1.2.3.3, Prävalenz bei chronischen Nierenerkrankungen) die besten Werte im Bereich Erkennung einer Demenz (positiv prädiktiver Vorhersagewert, > 86%) aus. Zum Ausschluss einer Demenz ist der MMST in diesem Umfeld weniger geeignet (negativ prädiktiver Vorhersagewert <80%). Gegensinnig ist er zum Screening in einem Umfeld mit allgemein verteilter Demenzprävalenz (primary care und non clinical community setting) wenig geeignet, Demenz zu erkennen, sondern vielmehr, diese auszuschließen. In der allgemein internistisch, stationären Patientenpopulation von Anthony (Anthony JC, 1982) konnte hieran anlehnend, ein negativ prädiktiver Vorhersagewert von 95% mit einem positiv prädiktiven Vorhersagewert von 61% beobachtet werden.

Die Reliabilität und Konstruktvalidität des MMST wurde von Tombaugh anhand einer systematischen Literatursuche zur Beurteilung der psychometrischen Eigenschaften als zufriedenstellend (Pearsons` Korrelation im Mittel $r = 0,80$) beurteilt (Tombaugh TN, 1992). Ein Nachteil des MMST liegt in der fehlenden Erfassung exekutiver Gedächtnisleistungen, auch ist er zur Früherkennung milder Demenzformen nicht geeignet. In jedem Verdachtsfall einer Demenz, sollte eine

eingehende neuropsychologische Evaluation zur Sicherstellung der Diagnose erfolgen.

3.4.4 Geriatrische Depressions-Skala (GDS)

Die GDS wurde als Fragebogen und Selbstbeurteilungsinstrument zur Feststellung einer klinisch relevanten Depression bei älteren Patienten entwickelt (Yesavage JA, 1982). Bei der später weiter entwickelten und hier verwendeten Kurzform sind 15 Fragen, schriftlich oder mündlich mit „ja“ bzw. „nein“ zu beantworten (Sheikh JL, Yesavage JA, 1986). Es wurden verschiedene, stationäre und ambulante Patientenpopulationen evaluiert. Für den GDS-15 liegt bei einem optimalen cut-off von 5 Punkten, die Sensitivität bei 80% und die Spezifität bei 75% (Wancata J, 2006). Werte bis 5 Punkte gelten dabei als normal, 6 bis 10 Punkte sind Hinweis für eine leichte bis mäßig ausgeprägte Depression (Ivemeyer D, 2002). Untersuchungen der einzelnen Fragen auf Gruppenabhängigkeit (differential item functioning), zeigten keine Variabilität in nach Alter, Bildungsgrad, Geschlecht oder Ethnie gebildeten Subgruppen (Tang WK, 2005; Linda G et al, 2008).

3.5 Labordaten

Laborchemische Blutentnahmen erfolgen im Rahmen der erforderlichen Dialyse-Qualitätssicherung routinemäßig einmal im Quartal. Sie erfassen alle wesentlichen internistischen und nephrologischen Parameter, unter anderen Blutbild, Eisenstatus, Entzündungsparameter, Elektrolyt- und Hormonspiegel sowie die renalen Retentionswerte.

3.5.1 Externes Labor

Die externen Laboruntersuchungen wurden von der Laborgemeinschaft Rhein-Ruhr in 45329, Essen-Nord erbracht. Diagnostische Blutentnahmen im Rahmen der Qualitätssicherung erfolgen nach einer Leitlinie, unmittelbar nach Beginn der Dialysebehandlung aus dem laufenden arteriellen Gefäßzugang.

3.5.2 Blutgasanalysen

Blutgasanalysen werden zur bedarfsgerechten, oft akuten Kontrolle der Elektrolytwerte und des Hämoglobinspiegels herangezogen. Die Werte sind dabei Grundlage zur Anpassung der Dialysemodalitäten und suffizienten Therapie mit Erythropoetinderivaten. Sie ermöglichen zudem die Beurteilung des Säure-Basen-Haushaltes und der Blutzuckerkonzentration bei Diabetikern. Sie werden je nach Intention, allgemein etwa zweimal monatlich oder bei Bedarf akut durchgeführt.

Blutentnahme und Analyse erfolgt durch eingearbeitetes Personal nach dem oben bezeichneten Algorithmus. Das verwendete Blutgasanalysegerät Rapidpoint 405 der Firma Siemens wurde nach DIN zertifiziert und unterliegt regelmäßigen externen Qualitätskontrollen. Die gewonnenen Daten der Blutgasanalyse werden automatisch über die Patienten-ID in das verwendete Patienten- und Labordatenverwaltungssystem der Praxis (NEPHRO 7 ©) übertragen.

3.6 Statistische Methoden

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Gruppengrößen wurde auf die Anwendung parametrischer Testverfahren verzichtet und auf entsprechende parameterfreie (konservativere) Verfahren zurückgegriffen. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ festgelegt. Als deskriptive Maße wurden Mittelwert, Median (zentrale Tendenz), Standardabweichung, der Interquartilabstand (Streuungsmaß) sowie Minimum und Maximum (Extremwerte) berechnet. Unterschiede zwischen den beiden unabhängigen Stichproben wurden hinsichtlich zentraler Tendenz der metrischen Variablen, mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (entspricht dem Mann-Whitney-U-Test) auf Signifikanz geprüft. Häufigkeitsunterschiede der kategorischen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Vierfeldertest, bei kleinen Zellenbesetzungen mittels Fishers Exact Test, auf Signifikanz geprüft. Alle statistischen Berechnungen wurden mit den Statistikpaketen SAS und BiAS für Windows (Version 10.04, Epsilon Verlag, 2013) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Nach Prüfung und Anwendung der zuvor festgelegten Ausschlusskriterien, lag die Teilnahmequote bei 91,3 % (158 von 173 Patienten). Insgesamt wurden damit 158 von 223 Patienten (70,8 %) des Zentrums untersucht.

4.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

Von den untersuchten 158 Patienten waren 92 Personen männlichen (58,2%) und 66 Personen weiblichen Geschlechtes (41,8%). Alle waren, bis auf eine afrikanische Patientin und zwei Patienten aus dem Vorderen Orient, der kaukasischen Ethnie zugehörig. Das durchschnittliche Alter aller Teilnehmer lag bei $69,4 \pm 13,2$ Jahren SD. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung 27 (männlich), der älteste (weiblich) 95 Jahre alt.

Dem früheren Bildungswegdegang entsprechend, besaßen 74,7 % der Patienten einen Hauptschulabschluss, jeweils 11,4 % einen Real- oder Gymnasialabschluss und 2,5 % keine schulische Ausbildung. Berufsbildend hatten 59,5 % der Patienten eine Lehre und 9,5 % ein Studium abgeschlossen. Die kumulierte Schul- und Ausbildungszeit aller Teilnehmer lag im Mittel bei $11,5 \pm 2,9$ Jahren SD. Dabei wurden minimal 0 Jahre (keine Schulausbildung) bis maximal 17,0 Jahre (Schule plus anschließendes Studium) angegeben.

Im Durchschnitt aller Teilnehmer bestand ein mittlerer Nikotinkonsum von 13,3 pack years ($\pm 19,1$ SD; IQR 25,0), allerdings waren nur 78 Teilnehmer (49,4%) aktive oder ehemalige Raucher. Sie alleine betrachtet, ergab sich ein mittlerer Nikotinkonsum von 26,9 pack years ($\pm 19,2$; IQR 30,0) mit minimal 2 und maximal 80 pack years. Fortgesetzter Nikotinkonsum fand sich bei 23,4% der Patienten.

Die Ursache der terminalen Niereninsuffizienz (renale Grunderkrankung) kann, soweit Anamnese oder Diagnosenliste Rückschlüsse ergaben, in Diagramm 13 nachvollzogen werden. Mit einem Anteil von 34% deutlich führende Grunderkrankung, ist die diabetische Nephropathie. Es folgen mit 16% Anteil,

primäre Glomerulopathien und mit weiterem Abstand, vaskuläre Nephropathien und hereditäre Zystennieren mit 8 bzw. 9 % Anteil. Interstitielle Nephritiden sind in 4 % ursächlich. Leider blieb die Ursache der Niereninsuffizienz bei immerhin 29 % aller Patienten unklar oder nicht einzuordnen. Bei insgesamt 66 Teilnehmern (41,8%) wurde die Grunderkrankung einer diabetischen oder hypertensiv/vaskulären Nephropathie zugeordnet.

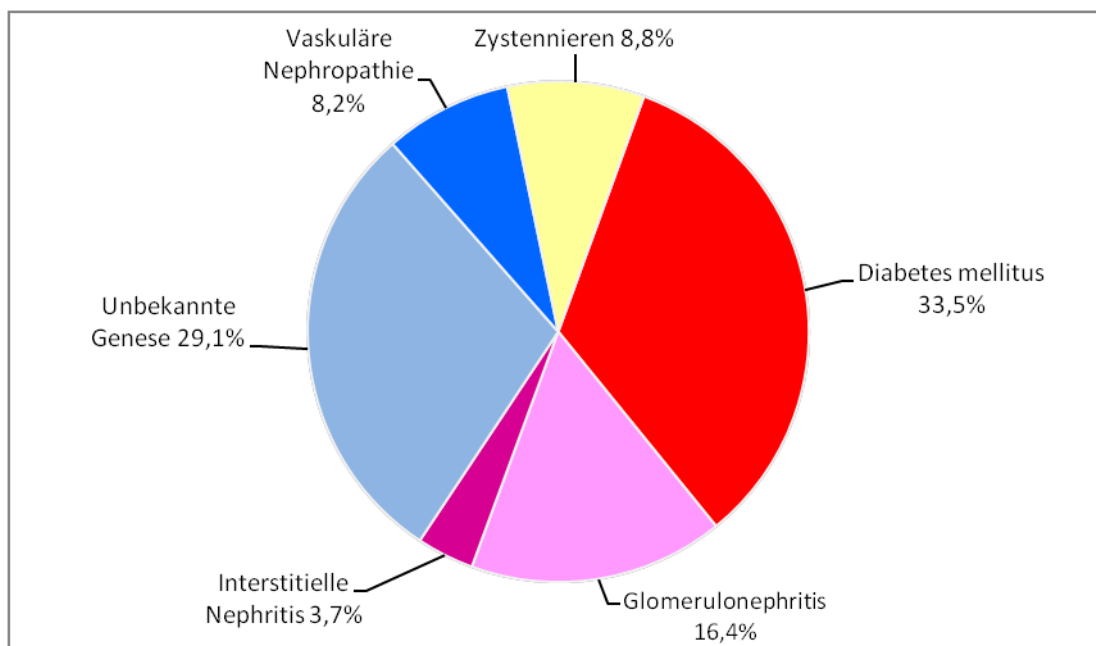


Diagramm 13; Ätiologie der Niereninsuffizienz aller untersuchten n= 158 Dialysepatienten

Bei 54 Teilnehmern (34,2%) war als Begleiterkrankung eine Koronare Herzerkrankung bekannt oder bereits interventionell behandelt. 138 Probanden (87,34%) hatten eine arterielle Hypertonie und 26 Probanden (16,5%) eine Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Ein Diabetes mellitus lag bei 66 Probanden (41,8%) vor. Bei 25 Teilnehmern (15,8%) wurde die Diagnose transitorische Ischämie (TIA) oder Apoplex gestellt. Benzodiazepine oder andere zentral wirksame Sedativa bzw. Hypnotika, erhielten laut Medikamentenplan 18 Patienten (11,4%).

Die nach der aktuellen Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA, 2014) weiterhin im Rahmen der Selbstkontrolle

(Benchmarking) errechnete, zum Zeitpunkt der Untersuchung noch als Auffälligkeitskriterium bewertete Dialyseeffektivität (Kt/V nach Daugirdas, siehe 8.1 Formel 1), lag für 95% von $n = 154$ Patienten, im Zielbereich $> 1,2$ (im Mittel $1,84 \pm 0,46$ SD, minimaler Wert 0,9 und 3,2 maximal). Die für $n=144$ Patienten bekannte mittlere Dauer der Dialysebehandlung lag im Median bei 33,0 Monaten (IQR 41,75 Monate), wobei der Beginn der Dialyse nur auf den Monat genau bestimmt werden konnte und Patienten, die zwischenzeitlich erfolgreich transplantiert waren, nicht berücksichtigt werden konnten (fehlende oder ungenaue Angaben zum Zeitraum der dialysefreien Zeit aufgrund funktionstüchtigem Transplantat). Die kürzeste Zeit an der Dialyse betrug einen Monat, die längste 597 Monate (49 Jahre und 9 Monate).

Der für $n = 157$ Probanden bekannte intakte Parathormonspiegel lag im Mittel bei 36,5 pg/ml (Standardabweichung $\pm 33,5$; IQR 35,0; minimal 0,41 bis maximal 220,0 pg/ml). Das für $n = 156$ Probanden bekannte Calcium-Phosphat-Produkt lag im Mittel bei 3,3 mit einer Standardabweichung von $\pm 1,0$; IQR 1,2; minimaler Wert 1,4 und maximal 7,1. Der für $n = 140$ Probanden bekannte Aluminiumspiegel lag im Mittel bei 4,6 $\mu\text{g/l}$, Standardabweichung $\pm 6,2$; IQR 0; minimaler Wert 2,5 und höchster Wert 48,0 $\mu\text{g/l}$. Der für $n= 156$ Probanden bekannte Albuminspiegel lag im Mittel bei 34,2 g/dl, mit einer Standardabweichung von $\pm 4,0$; IQR 6,0; minimaler Wert 21,0 und maximal 44,0 g/dl. Die bei allen Probanden gemessene Serum-Bikarbonat Konzentration lag im Mittel bei $23,3 \pm 2,9$ mmol/l; IQR 4,2; minimaler Wert 17,0 und maximaler Wert 31,1 mmol/l.

Der vor Dialysebeginn bei allen Patienten gemessene Pulsdruck zeigte einen Mittelwert von 68 mmHg, SD ± 18 mmHg. Die für alle 158 Probanden bekannte Hb-Konzentration lag im Mittel bei 10,9 g/dl. Die Standardabweichung betrug $\pm 1,2$; der IQR 1,5. Der niedrigste Hb lag bei 7,6 g/dl, der höchste bei 13,7 g/dl.

Die für $n=132$ Probanden bekannte GDS lag im Median bei 3 Punkten, IQR 4; Mittelwert $3,9 \pm 3,1$ SD Punkte. Es wurden 0 bis maximal 14 Punkte von 15 erzielt, dabei hatten 32 Patienten (24,3%) ein positives Testergebnis von ≥ 6 Punkten.

4.2 Beschreibung der zwei Gruppen (deskriptive Statistik)

Eine anzunehmende und zumindest Moderat ausgeprägte Demenz (MD), wurde vorangehend anhand der genannten Trennschärfekriterien über ein MMST Testergebnis von ≤ 24 Punkten definiert. Daneben wurden Testergebnisse mit ≥ 25 Punkten als leicht eingeschränkt (Mild Cognitive Impairment) bis unauffällig bewertet. Die letzteren Patienten wurden der Gruppe Ohne Demenzverdacht (OD) zugeordnet. Von den 158 Studienteilnehmern haben 35 Personen mit einem MMST Testergebnis von ≤ 24 Punkten abgeschlossen (MD), einem Anteil von 22,15 % entsprechend. Der niedrigste, von einem Probanden (männlich) erreichte Punktestand betrug 10. Dem gegenüber, wurde die maximale Punktzahl von insgesamt 24 Personen erreicht.

4.2.1 Fishers Exact Test

Der Anteil der Frauen ist in der MD-Gruppe (Moderate Demenz) signifikant höher (57,1% vs. 37,4%; $p=0,03$) als in der OD-Gruppe (Ohne Demenz). Signifikant häufiger finden sich bei den MD-Patienten stattgehabte transitorische Ischämien oder zerebrale Insulte/Apoplexien (34,3% vs. 10,6%; $p=0,0016$).

Die Geriatric Depression Scale fiel bei 46,7% der MD-Patienten und bei 34,3% der OD-Patienten positiv aus, was kein signifikant schlechteres Abschneiden (mit Verdacht einer depressiven Grunderkrankung) darstellt ($p=0,28$).

Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Variablen Benzo (Einnahme sedierender Medikamente), GKneu (renale Grunderkrankung), KHKneu (Koronare Herzerkrankung einschließlich deren Folgen und Therapie), DM (Diabetes mellitus), AA (Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern) und aHT (Arterielle Hypertonie) findet sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

4.2.2 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Die Patienten der MD-Gruppe (Moderate Demenz) sind signifikant älter als die Patienten der OD-Gruppe (Ohne Demenz) ($78,2 \pm 9,1$ vs. $66,93 \pm 13,09$ Jahre; $p<0,0001$) und zeigen ein signifikant niedrigeres Ausbildungsniveau ($9,5 \pm 3,2$ vs. $12 \pm 2,5$ Jahre; $p<0,0001$). Darüber hinaus zeigt die Gruppe der MD-Patienten im

Gegensatz zu den OD-Patienten signifikant höhere Aluminium- und Bikarbonatspiegel (für Alu $p=0,029$ und HCO_3 $p=0,0067$). Der Nikotinkonsum ist unter den OD-Patienten signifikant höher (15,2 vs. 6,5 pack years, IQR 30,0 bzw. 5,0 pack years; $p=0,016$).

Für die Variablen PTH (Parathormonspiegel), CaPho (Calcium-Phosphat Produkt), Albumin (Albuminspiegel), Hdtime (Dialyseabhängigkeit in Monaten), Pulsdruc (Pulsdruck vor Dialyse), Kt/V (Harnstoffclearance der Dialysebehandlung) und HbLab (Hämoglobingehalt) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen sichern.

5. Diskussion

5.1 Einordnung der Häufigkeit moderater bis relevanter kognitiver Einschränkungen im MMST

Um eine klare semantische Abgrenzung zum zwischenzeitlich etablierten Begriff des Mild Cognitive Impairment bzw. Mild Neurocognitive Disorder nach DSM-V bemüht, haben wir alle auffallenden MMS-Testergebnisse unter dem Grenzwert von ≤ 24 Punkten nicht als mild, sondern als mindestens moderat eingeschränkt bezeichnet. Die Pilotstudie konnte bei insgesamt 22 % der untersuchten Dialysepatienten Hinweise für moderate bis relevante kognitive Einschränkungen finden. Demnach besteht der Verdacht, dass mindestens jeder 5. Patient von einer dementiellen Entwicklung betroffen ist.

Bezogen auf die Fragestellung, wurde mit dem Screening zunächst keine weitere Abstufung unterschiedlich schwerer Demenzgrade geplant. Werden aber zur besseren Einordnung des Ergebnisses, die gleichen Grenzwerte wie bei Segal und Kutlay herangezogen (0-17 Punkte für schwere bis moderate, bzw. 18-23 Punkte für „milde“ Einschränkungen, siehe Kapitel 1.2.3.3), ist die Häufigkeit der Defizite in der von mir untersuchten Studienpopulation deutlich niedriger. Nach Verschiebung des

Grenzwertes um einen Punkt nach unten (auf ≤ 23 Punkte), wären dann noch 19% der Studienpatienten im MMST auffällig - im Detail, 9 Personen (5,7%) mit schweren bis moderaten, sowie 21 Personen (13,3%) mit „milden“ kognitiven Einschränkungen. Im Vergleich zeigten bei Segal immerhin 30% der Patienten (8% plus 22%), bei Kutlay sogar 32% (11% plus 21%) jeweils schwere bis moderate, bzw. milde Defizite.

In der Untersuchung von Fazekas G. (siehe Kapitel 1.2.3.3) erfüllten 24 von 30 (80%) der Dialysepatienten die Kriterien für eine Demenz nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association (DSM-III-R). Im durchgeführten MMST wurde von allen 30 Patienten eine mittlere Punktzahl von $22,9 \pm 4,0$ erreicht, dabei erzielten 18 Personen (60%) ein MMS-Testergebnis von ≤ 24 Punkten. Hierbei wird klar, dass immerhin 6 Personen (20%) im MMST unauffällig, also ohne Hinweis auf die nach DSM-III-R diagnostizierte Demenz, geblieben sind. Im Vergleich dazu, erreichten alle 158 von mir untersuchten Patienten (Alter $69,4 \pm 13,2$ Jahre) ein mittleres MMS-Testergebnis von $26,1 \pm 4,1$ (stimmt, korrekt gerundet!) Punkten, wobei nur 35 (22%) ein auffallendes MMS-Testergebnis von ≤ 24 Punkten erzielten. Die sehr hohe Demenzrate der Patienten in Graz ist umso erstaunlicher, wenn das gut 11 Jahre niedrigere mittlere Alter von 58 ± 9 Jahren beachtet wird. Eine Ursache hierfür könnte - unter anderen – die hohe Prävalenz stattgehabter zerebrovaskulärer Ereignisse (Apoplex/TIA) bei 9 Patienten (30%), gegenüber nur 25 Patienten (15,8%) in unserer Studie, bedeuten.

Insgesamt spiegelt das Screening der von mir untersuchten Kohorte die bekannte Problematik kognitiver Defizite bei Dialysepatienten, im direkten Vergleich zu den genannten europäischen Studien, nur in reduziertem Umfang wider.

Andererseits ist nahezu sicher, dass der MMST aufgrund eingeschränkter Sensitivität und struktureller Defizite (beispielsweise in der Erfassung konstruktiv praktischer Fähigkeiten), auch in unserer Kohorte, nicht alle kognitiv defizitären Patienten erfasst hat (falsch negative Testergebnisse). Zudem steht der bei 22% der Patienten gefundene Hinweis für mindestens moderate kognitive Defizite, immer

noch in eklatantem Widerspruch zu der angenommenen Demenzprävalenz von 3% unter deutschen Dialysepatienten (DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study).

Die hier untersuchte Kohorte dürfte aufgrund ihrer Größe, Patientenstruktur und regionalen Bedeutung, repräsentativen Charakter für alle deutschen Dialysezentren besitzen. Die Durchführung einer statistisch exakten Prävalenzanalyse mit eingehender neurokognitiver Testung ist auf dieser Datengrundlage, nicht nur gerechtfertigt, sondern als notwendig zu bezeichnen.

5.2 Charakterisierung der Studienpopulation anhand allgemeiner, vaskulärer und renaler Risikofaktoren

Einige der bekannten, klassischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz, wurden auch in unserer Untersuchung mit signifikant häufigerem Auftreten in der MD-Gruppe (Moderate Demenz) angetroffen. Allgemein steigt die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, mit höherem Alter. In unserer Studie sind die (vermutlich) kognitiv eingeschränkten Patienten im Mittel 11 Jahre älter, als die unauffälligen Patienten der OD-Gruppe ($78,2 \pm 9,1$ versus $66,93 \pm 13,1$ Jahre; $p < 0,0001$).

Auch Frauen sind mit signifikant höherem Anteil in der MD-Gruppe vertreten ($57,1\%$ versus $37,4\%$; $p = 0,03$). Erklärt wird dieser Umstand bisher im Wesentlichen durch die höhere Lebenserwartung der Frauen - sie liegt in Hessen, beispielsweise für heute 60 jährige Frauen, bei 25,09 Jahren und für gleichaltrige Männer bei 21,77 Jahren (Statistisches Bundesamt, Sterbetafel 2009/2011). Wir konnten für alle weiblichen Studienteilnehmer ($41,8\%$) ein im Mittel um 5,5 Jahre höheres Alter ($72,7 \pm 12,0$ versus $67,1 \pm 13,5$ Jahre) nachweisen (Signifikanz nicht berechnet).

Erfolgreicher Abschluss einer schulischen Ausbildung und weiterführender Berufsbildungseinrichtungen, stellt einen anhaltenden kognitiven Lern- und Entwicklungsprozess sicher, der vor einer späteren dementiellen Entwicklung schützt. Defizite hier sind ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer

Demenz. Wie zu erwarten, wurde in der Gruppe der MD-Patienten ein signifikant niedrigeres Ausbildungsniveau ($9,5 \pm 3,2$ vs. $12 \pm 2,5$ Jahre; $p < 0,0001$) belegt.

Weiterhin sind zerebrale Ereignisse, wie transitorische Ischämien und Schlaganfälle, als bekannte Risikofaktoren für eine spätere Demenz, bei den MD-Patienten signifikant häufiger anzutreffen (34,3% vs. 10,6%; $p=0,0016$).

Fast jeder 4. Teilnehmer der Studie zeigte ein auffälliges GDS Testergebnis (24,3%) mit Verdacht einer depressiven Problematik. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vorangehenden Untersuchungen. Nach Cukor wird die Prävalenz depressiver Erkrankungen bei ESRD Patienten mit 20-25% angegeben (Cukor, D 2006). Akute depressive Episoden oder chronische Depression stellen wichtige Differentialdiagnosen kognitiver Einschränkungen dar, allerdings konnte diese Studie keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen (MD-Patienten 46,7%; OD-Patienten 34,3%; $p=0,28$).

Darüber hinaus zeigt die Gruppe der MD-Patienten im Gegensatz zu den OD-Patienten, signifikant höhere Aluminium- und Bikarbonatspiegel (für Alu $p=0,03$ und HCO_3 $p=0,007$). Hohe Serumkonzentrationen von Aluminium führen zur gesteigerten Ablagerung im Knochen und zentralen Nervensystem, letzteres mit neurologischen Folgen, die von unter-schweligen Bewusstseinsstörungen über Myopathien, Tremor, epileptischen Anfällen, Dysarthrie und Demenz bis hin zum Delir (mit oft fatalem Ausgang) reichen. Relevante Ursachen waren früher aluminiumhaltige Dialyseflüssigkeiten (vor Aufbereitung des Rohwassers durch Umkehrosmose) und auf Aluminium basierende Phosphatbinder, aber erst 1976 wurde damit der Verursacher der bis dahin ätiologisch nicht geklärten „Dialyseenzephalopathie“ identifiziert. Noch länger dauerte es, bis neue, aluminiumfreie Phosphatbinder zur Verfügung standen. Ein Vorteil der alten, aluminiumhaltigen Präparate bleibt, neben den deutlich niedrigeren Kosten, ihre sehr gute Wirksamkeit - die auch heute eine individuelle Verordnung im Einzelfall, mit entsprechender Kontrolle der Al-Serumspiegel, rechtfertigen kann.

Nach Dialysestandard der deutschen Gesellschaft für Nephrologie, soll die Aluminiumkonzentration in der Dialyseflüssigkeit 10µg/l nicht mehr übersteigen (DGfN, 2014). Damit spielen beide Intoxikationsmechanismen bei inzidenten ESRD-Patienten heute keine relevante Rolle mehr. Es gibt allerdings keinen definierten toxikologischen Schwellenwert, es sind vielmehr schleichende, subklinische Effekte anzunehmen. Der Normalbereich des Serum-Aluminiums wird mit < 5 µg/l angegeben. Im Rahmen der statistischen Untersuchung haben wir alle mit: „< 5 µg/l“ angegebenen (unauffälligen) Aluminiumspiegel, mit einem gesetzten Wert von = 2,5 µg/l in die Berechnung einbezogen. Im Ergebnis zeigt sich die erwartete höhere Al-Belastung in der MD-Gruppe, knapp signifikant (n = 140, davon allerdings nur 25 Messwerte > 5,0 µg/l). Besonderes Interesse liegt aus toxikologischer Sicht auf den höchsten, maximalen Einzelwerten. Dieser wurde in der MD-Gruppe mit 48 µg/l, bzw. 46 µg/l in der OD-Gruppe, gemessen. Zur besseren Einordnung kann die K/DOQI-Guideline „Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease“ herangezogen werden. Die basalen Al-Spiegel für ESRD-Patienten ohne Aluminiumexposition, sollten nach dieser Leitlinie unter 20µg/l liegen und mit jährlichen Kontrollen überwacht werden - bei Patienten mit aluminiumhaltiger Begleitmedikation aber mindestens alle drei Monate (K/DOQI, 2003). Bei Spiegeln über 60 µg/l, besteht die Empfehlung zur weiteren Abklärung mittels Desferrioxamin-Test (DFO; Desferal®), bzw. auch dann, wenn bei niedrigeren Werten der Verdacht einer subklinischen Al-Toxizität besteht. Hierzu zählen Schädigungen des zentralen Nervensystems mit neurologischen Veränderungen aber auch neurokognitive Ausfälle und eine progrediente Demenz (Schönweiß, 2006). Falls der DFO-Test positiv ausfällt, ist eine Mobilisation und anschließende Detoxifikation mittels intensiverer täglicher Dialyse (langsame Elimination, da zu 90% an Plasmaproteine gebunden) unter Verwendung einer High-Flux Filtermembran indiziert. Parallel muss die Ursache geklärt und abgesetzt werden. Diese kann beispielsweise in der begleitenden Einnahme apothekenpflichtiger aluminiumhaltiger Antazida liegen. Unter diesen Umständen erscheinen die in unserer Studie maximal gemessenen Al-Werte moderat bis grenzwertig erhöht, erfordern aber weitere Kontrollen. Im Falle der 48 µg/l (MMS-Testergebnis 16 Punkte, männlicher Patient) wäre auch ein DFO-Test indiziert.

Das statistisch signifikante Ergebnis höherer Bikarbonatspiegel in der MD-Gruppe (Mw $24,5 \pm 3,0$ versus $22,9 \pm 2,78$; $p= 0,0067$) war zunächst nicht sicher einzuordnen. Es fehlten vergleichende Daten oder Beobachtungen. Die Relevanz blieb unklar, da der zeitgleich gemessene pH-Wert (Henderson-Hasselbalch Gleichung, $\text{pH} = \text{pKs} + \log_{10} \times \text{c}(\text{Bikarbonat})/\text{c}(\text{Kohlensäure})$) statistisch keinen Unterschied in beiden Gruppen zeigte. Wie eine nachträgliche Überprüfung der Labordaten zeigte, wurde neben dem Aktuellen auch der Standard-Bikarbonatgehalt des Plasmas berechnet, der bei einem pCO_2 von 40 mmHg, 100% Sauerstoffsättigung und einer Temperatur von 37,0°Celsius vorliegt. Allerdings wurde automatisiert nur der aktuelle Bikarbonatspiegel von der Blutgasanalyseinheit in die Dokumentation übernommen und statistisch ausgewertet. Die berichteten, nicht standardisierten Bikarbonatwerte sind damit respiratorischen Einflüssen unterworfen, die das Ergebnis signifikant beeinflussen haben dürften.

Überraschend, ist der Tabakkonsum bei den Patienten mit Hinweis für eine Demenz (MD-Gruppe), signifikant niedriger als bei den unauffälligen Patienten (6,5 versus 15,2 pack years, IQR 5,0 bzw. 30,0 pack years; $p=0,016$). Aufgrund des gesteigerten cardio- und cerebrovasculären Risikos von Rauchern mit erhöhter Inzidenz ischämischer Myokardereignisse und möglichen Einbußen der linksventrikulären Pumpfunktion, aber auch direkten atherosklerotischen Effekten im Bereich der Hirngefäße, hatten wir auf der vasculären Ebene eher das Gegenteil erwartet.

Die Datenlage ist verwirrend unübersichtlich, randomisierte Studien bei ESRD liegen nicht vor. Eine Meta-Analyse von 19 prospektiven Studien (community oder population based, bzw. medicare Patienten, mittleres Gesamalter 74 Jahre) zeigt für aktive Raucher gegenüber Personen, die nie geraucht haben, ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz ($n=26.300$, relatives Risiko 1,79 für Alzheimer Demenz bzw. 1,78 für vaskuläre Demenz und 1,27 für jede Form). Gegenüber ehemaligen Rauchern, haben aktive Raucher noch ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz (relatives Risiko 1,70).

Weitere 17.000 Personen wurden zwei bis sieben Jahre lang auf kognitive Defizite beobachtet, dabei zeigten aktive und ehemalige Raucher, gegenüber Teilnehmern, die nie geraucht hatten, ein signifikant schlechteres Abschneiden bei jährlichen MMST (Folge-)Untersuchungen (Anstey KJ, 2007). Diese Reviewdaten an allgemeinen älteren Patienten, würden unsere Erwartung untermauern, stehen aber im deutlichen Gegensatz zu unserer Beobachtung. Ein Problem könnte in der sehr differenzierten Wirkung des Nikotins liegen, die zerebral durch spezialisierte Rezeptoren vermittelt wird und zumindest kurzfristig auch zu einer Steigerung der kognitiven Leistung führt. Im Rahmen einer doppelt-blinden, randomisierten Studie an 74 Patienten (Nichtraucher) mit bekanntem Mild Cognitive Impairment, konnte die transdermale Dauerapplikation von 15mg Nikotin/Tag, versus Placebo, die Reaktionszeit und Aufmerksamkeit signifikant verbessern ($p= 0,005$; Alter der Nikotingruppe 76.2 ± 1.4 versus Placebogruppe 75.7 ± 1.1 Jahre). Sekundär waren u.a. signifikante Verbesserungen der psychomotorischen Geschwindigkeit und im Langzeitgedächtnis nachzuweisen. Allerdings fand sich primär keine übergeordnete Verbesserung im „Clinical Global Impression of Change“ (MCI-CGIC), sekundär zeigten u.a. der MMST und die GDS in beiden Gruppen keinen Unterschied (Newhouse P, 2012). Stark vereinfacht, muss offensichtlich zwischen den kognitiv schädigenden Effekten des „Rauchens“ an sich und der stimulierenden Wirkung von Nikotin auf das zentrale Nervensystem, unterschieden werden. Subjektiv gesehen, muss es allerdings relevantere Ursachen geben, als den niedrigeren Nikotinkonsum, die zu dem schlechteren Abschneiden der MD-Gruppe geführt haben.

6. Zusammenfassung

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes, unabhängiges Risiko für die Entwicklung einer Demenz. Die im Rahmen der Pilotstudie untersuchte repräsentative Kohorte bestätigt im Prinzip die Relevanz des Problems in Deutschland, auch wenn das Ergebnis die internationalen Daten mit teils sehr hoher Prävalenz kognitiver Defizite, nicht voll widerspiegelt. Das Interesse und die sehr hohe Bereitschaft der Patienten, an der Pilotstudie teilzunehmen, lässt eine

eingehende neurokognitive Untersuchung mit ausreichender Beteiligung realistisch erscheinen.

Der routinemäßigen und frühzeitigen Untersuchung und Diagnose, bestenfalls im Stadium eines Mild Cognitive Impairment, sollte zukünftig eine bedeutendere Rolle zugesprochen werden. Nur dann können Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz adäquat aufgeklärt und vorbereitet werden - möglicherweise besteht die realistische Chance, zukünftig dem spontanen Verlauf besser begegnen zu können. Hierzu müssen neben der allgemeinen Prävention kardiovaskulärer und renaler Risikofaktoren, spezielle Strategien - wie beispielsweise die Förderung der allgemeinen körperlich-physikalischen Aktivität, Anregung zu lebenslangen kognitiven Lernprozessen und Gedächtnistraining - entwickelt und deren Wirksamkeit in randomisierten Studien überprüft werden.

Schwächen dieser Studie liegen in der Untersuchung kognitiver Fähigkeiten nur zum Zeitpunkt der laufenden Dialyse. Es sind signifikante individuelle Leistungsschwankungen über den ganzen Dialysezyklus beschrieben worden - mit den besten Ergebnissen etwa 24 Stunden danach und unmittelbar vor der nächsten Dialyse (Murray AM, 2008). Auch die Verwendung des MMST selbst, kann trotz jahrzehntelangem Standard in der Demenzforschung, nur mit Hinweis auf die eingeschränkte Sensitivität erfolgen und reicht alleine für sich (wie alle Kurztestverfahren) zur Diagnosestellung eines MCI nicht aus. Kürzlich wurde der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test an ESRD-Patienten evaluiert, mit im Vergleich zum MMST deutlich besserer Sensitivität von 76,7%, Spezifität 78,6% (Tiffin-Richards FE, 2014). Dieser Test ist bei vergleichbarer Länge sehr gut als zukünftiges Screeninginstrument geeignet. Im Gegensatz zum MMST erfasst er deutlich besser Defizite exekutiver kognitiver Funktionen, die bei ESRD Patienten möglicherweise eine besondere Rolle spielen.

7. Literaturverzeichnis

1. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Aug 15;166(4):367-78.
2. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF. Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med*. 1982 May;12(2):397-408.
3. Bird TD. Alzheimer Disease Overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. [updated 2010 Mar 30].
4. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007 Jul;3(3):186-91.
5. Buchman AS, et al. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* 2009;73:920-927.
6. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. Oct 13 2003;163(18):2219-2229.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16 (1976) 31-41
8. Costa e Silva VT, Liano F, Muriel A, Díez R, de Castro I, Yu L. Nephrology referral and outcomes in critically ill acute kidney injury patients. *PLoS One*, 2013 Aug 2;8(8):e70482. doi: 10.1371/journal.pone.0070482. Print 2013.
9. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*. 1993 May 12; 269(18):2386-91.
10. Cukor D, et al. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Dec;2(12):678-87.
11. De la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res*. 1993 Jun;15(3):146-53.
12. Desmond DW. Vascular dementia. *Clin Neuroscience Res* 2004; 3: 437 - 448.
13. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie. Dialysestandard 2006. <http://www.dgfn.eu/aerzte/dialysestandard>

14. DGfN, Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate - online Meldung vom 10.04.2014 abgefragt am 11.11.2014 unter <http://www.dgfn.eu/aerzte/meldungen/meldung-epi-ckd.html>
15. DGfN, Dialysestandard 2014. 2014-09-16 Dialysestandard2014 v4.pdf. Online abgefragt am 12.03.2015 unter <http://www.dgfn.eu/aerzte/dialysestandard.html>
16. Diener H-C, Putzki N, eds. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; No. 4. überarbeitete Auflage.
17. DSO. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Publikation der Transplantationszahlen wurde online abgefragt am 10.11.2014 unter <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html>
18. Eurodem. (European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia) Prevalence of dementia in Europe. 2009 Oct. <http://www.alzheimer-europe.org/EN/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia2/Prevalence-of-dementia-in-Europe>
19. EBPG. (European Best Practice Guidelines for Hemodialysis). Nephrol. Dial. Transplant. (2002) 17(suppl 7): 10-11 doi:10.1093/ndt/17.suppl_7.10
20. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. Nephrol Dial Transplant. 2009 Aug; 24(8):2446-52.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III. JAMA. 2001; 285(19):2486-2497.
22. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(44):743-750.

23. Etgen T, et al. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3144-3150.
24. Fazekas G, et al. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci.* 1995 Dec; 134:83-88.
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. ‚Mini-mental state‘. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-189.
26. Frölich L. Diagnose und Differentialdiagnose der Demenzen. Vortrag. State of the Art: Demenz. Symposium Marburg 02.04.2011
27. GBA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen nach den §§ 136 und 137 Abs. 1 Nr. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Zuletzt geändert am 20. Juni 2013, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.11.2013 B1), in Kraft getreten am 1. Januar 2014.
28. Giang LM, Weiner DE, Agganis BT, Scott T, Sorensen EP, Tighiouart H, Sarnak MJ. Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. *Am J Nephrol.* 2011;33(1):33-8.
29. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2011 Mar 25;8(1):26
30. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974 Jul 27;2(7874):207-10.
31. Herold G und Mitarbeiter. Lehrbuch: Innere Medizin. 2011
32. Ivemeyer D, Zerfaß R. Lehrbuch: Demenztests in der Praxis, Ein Wegweiser. Urban&Fischer Verlag. 2002; S.142.
33. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *AJKD*, Vol 39, No 2, Suppl 1 (February), 2002: pp 1-266.
34. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *AJKD*, Vol 42, No 4, Suppl 3, (October), 2003: pp 108-122.

35. KDIGO. http://www.kdigo.org/nephrology_guideline_database
36. Khatri M, et al. CKD associates with cognitive decline. J Am Soc Nephrol 2009; 20:2427-2432.
37. Knecht S, Berger K. Einfluss vaskulärer Faktoren auf die Entwicklung einer Demenz. Dtsch Arztebl 2004; 101:A 2185-2189
38. Kuhlmann U, Walb D, Luft FC. Lehrbuch: Nephrologie. Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. Georg Thieme Verlag, 2003.
39. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, Satterfield S, Ayonayon H, Yaffe K. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. J Am Soc Nephrol 2005;16:2127-2133.
40. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. J Am Geriatr Soc. 2004 Nov;52(11):1863-1869.
41. Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant. 2006 Sep; 21(9):2543-2548. Epub 2006 Jun 4.
42. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. Kidney Int. 2011 Jan; 79(1):14-22. Epub 2010 Sep 22. Review
43. Kutlay S, et al. Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. Ren Fail. 2001 Nov;23(6):781-7.
44. Leube DT. Möglichkeiten der Frühdiagnose von Demenzen. Vortrag. State of the Art: Demenz. Symposium Marburg 02.04.2011
45. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
46. Levey AS, et al, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem. 2007 Apr;53(4):766-72.

47. Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann.Intern.Med.* 150.9 (2009): 604-12.
48. Libby P. Lehrbuch: Harrisons Innere Medizin. Kapitel: Pathogenese, Prävalenz und Behandlung der Atherosklerose. (Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Hrsg) 17. Auflage. 2009 Okt, S.1854 ff.
49. Linda G et al. Screening Performance of the Geriatric Depression Scale (GDS-15) in a Diverse Elderly Home Care Population. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008 November; 16(11):914-921.
50. Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. The canadian study of health and aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 1997;28: 526– 530.
51. Lonnemann G. Technik der Hämodialyse. *Der Nephrologe.* 2007; 2:252-260.
52. Markowitsch HJ. Lehrbuch Neuropsychologie des Gedächtnisses. Hogrefe, Verlag für Psychologie. 1992; S176 ff.
53. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Apr; 119(4):252-65.
54. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res.* 2009 Jan; 43(4):411-431.
55. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Risk factors for incident dementia after stroke, role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke* 1996; 27:1283– 1289.
56. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al: Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 67:216-223, 2006.
57. Murray AM. Cognitive Impairment in the Aging Dialysis and Chronic Kidney Disease Populations: An occult Burden. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008 Apr;15(2):123-32
58. National Kidney Foundation: K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Guidelines –Update 2000. *Am. J. Kidney Dis.* 37 2001; (Suppl. 1) S7-S181.
59. NEPHRO 7 ©: Informationssysteme für Dialyse und internistisch/nephrologisch ambulante Patientenverwaltung, MedVision AG - 59423 Unna

60. Newhouse P et al. Nicotine treatment of mild cognitive impairment. A 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology*. 2012 Jan 10; 78(2): 91–101.
61. NKF-KDOQI. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *AJKD* 48 Suppl 1:S2-90, 2006
62. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376 (9735):112-23. Epub 2010 Jun 17.
63. Pereira AA, Weiner DE, Scott T et al: Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45:448-462, 2005.
64. Poeck K, Hartje W. Lehrbuch: Klinische Neuropsychologie. Georg Thieme Verlag KG. 2006; (Kapitel Demenz), S.423 ff.
65. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*. Jul 2007;20 (4):380-385.
66. QuaSi-Niere 1996: Nierenersatztherapie in Deutschland. Jahresbericht 1996. Online über <http://www.bundesverband-niere.de>
67. QuaSi-Niere 2006: Nierenersatztherapie in Deutschland. Jahresbericht 2006-2007. Online über <http://www.bundesverband-niere.de>
68. Reischies FM. Lehrbuch Neuropsychologie. (Karnath HO, Thier P., Hrsg) Springer Medizin Verlag. 2006; (Kapitel Demenz) S. 678 ff.
69. Schönweiß G. Lehrbuch: Dialysefibel 3. Kapitel 9: Hämodialyse, Seite 785. Abakiss Verlags-GmbH 2006.
70. Segal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ: Prevalence, recognition and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997 Jul;30(1):41-9.
71. Seliger SL, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1904-1911.
72. Sheikh JL, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS) Recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical Gerontology: A guide to Assessment and Intervention*. New York: The Haworth Press; 1986.pp.165-173.

73. Silbernagel, Stefan. Lehrbuch der Physiologie. 7. Aufl. Georg Thieme Verlag KG. 2014; S.435
74. Skoog I. Status of risk factors for vascular dementia. Neuroepidemiology. 1998; 17(1):2-9.
75. Snowdon DA; Nun Study. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. Ann Intern Med. 2003 Sep 2; 139(5 Pt 2):450-4.
76. Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Berlin. 2009 Nov.
77. Statistisches Bundesamt Deutschland. Sterbetafel 2009/2011. Online abgerufen am 25.02.2015 über
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungBundeslaenderWeiblich.html>
78. Sütterlin S, Hoßmann I, Klingholz R. Demenz-Report. Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung, Februar 2011. Online abgerufen am 25.02.2015 über
http://www.berlin-institut.org/publikationen/studien/demenz-report.html?tx_ttnews%5BbackPid%5D=759&tx_ttnews%5Bbackpid%5D=759&tx_ttnews%5Btt_news%5D=80&cHash=ee8e80a72d63795121edad9a52116efb
79. Suh GH et al. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer disease: do they provide more than symptomatic benefits? Am J Geriatr Psychiatry. 2011 Mar;19(3):266-273.
80. S3-Leitlinie Vaskuläre Demenzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Im Verlauf überarbeitet, letzter Stand 1. November 2009. Zuletzt online abgefragt am 26.03.2015 unter <http://www.dgn.org/leitlinien/2341-II-15-2012-diagnose-und-therapie-von-demenzen#risikofaktorenundpraevention>
81. Tamura MK, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A, Mehta RL, Chertow GM. Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients. The frequent hemodialysis network trials. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1429-1438.
82. Tang WK, Wong E, Chiu HF, Lum CM, Ungvari GS. The Geriatric Depression Scale should be shortened: results of Rasch analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2005 Aug; 20(8):783-789.

83. Tangalos EG, et al. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *May Clin Proc.* 1996 Sep;71(9):829-37.
84. Tiffin-Richards FE, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoSOne.* 2014 Oct 27;9(10):e106700. doi: 10.1371/journal.pone.0106700. eCollection 2014.
85. USRDS, Annual Data Report 2009. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009.
86. USRDS, Annual Data Report 2014. Online abgerufen am 01.12.2014 unter: <http://www.usrds.org/adr.aspx>
87. Vos PF, Zilch O, Kooistra MP. Clinical outcome of daily dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan; 37(1 Suppl 2):S99-S102.
88. Wancata J, Alexandrowicz R, Marquart B, Weiss M, Friedrich F. The criterion validity of the Geriatric Depression Scale: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Dec;114(6):398-410.
89. WHO, ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten. Version 2011
90. Winblad B, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240-246.
91. Yesavage JA et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982; 17(1):37-49.
92. Ziegler U, Doblhammer G. Prevalence and incidence of dementia in Germany-a study based on data from the public sick funds in 2002. *Gesundheitswesen.* Mai 2009; 71(5):281-290.

8. Anhang

8.1 Verzeichnis der Tabellen, Diagramme und Formeln

Tabelle 1: Stadien der Chronischen Niereninsuffizienz nach K/DOQI

Tabelle 2: Demenz-Inzidenz in Deutschland. Nach Alter, Geschlecht und Region (in 1000) im Jahr 2007. Ziegler und Doblhammer, 2009.

Diagramm 1: Ätiologie der Niereninsuffizienz aller erfassten, prävalenten n= 48.535 Dialysepatienten, nach (Quasi-Niere, 2006)

Diagramm 2: Ätiologie der Niereninsuffizienz aller erfassten, inzidenten n= 6.863 Dialysepatienten, nach (Quasi-Niere, 2006)

Diagramm 3: Diagnoseverteilung der inzidenten Dialysepatienten in Deutschland im Jahresvergleich, prozentual, nach (QuaSi-Niere, 2006)

Diagramm 4: Inzidenz des ESRD nach Grunderkrankung in den USA bis 2011, Raten adjustiert für Alter, Geschlecht und Rasse, nach (USRDS 2013)

Diagramm 5: ESRD Prävalenz (Balken, Rate pro einer Million Einwohner) und prozentualer Unterschied zum Vorjahr (Linien); nach Alter, Geschlecht und Ethnie adjustiert, USA 1980-2012 (USRDS 2014)

Diagramm 6: ESRD Inzidenz (Balken, Rate pro einer Million Einwohner) und prozentualer Unterschied zum Vorjahr (Linien); nach Alter, Geschlecht und Ethnie adjustiert, USA 1980-2012 (USRDS 2014)

Diagramm 7: Behandlungszahlen inzidenter und prävalenter ESRD Patienten, nach Modalität (USRDS 2013)

Diagramm 8: Dialysepatienten pro einer Million Einwohner in Deutschland nach Altersklassen (Prävalenz) 1996-2006 (QuaSi-Niere 2006)

Diagramm 9 : Prävalenz der ESRD Patienten am 31.Dezember, Raten adjustiert für Geschlecht und Ethnie (USRDS 2010)

Diagramm 10: Therapie des chronischen Nierenversagens , basierend auf Zahlen von Quasi-Niere für Deutschland im Jahr 2006, n= 91.718 (QuaSi-Niere 2006)

Diagramm 11: Altersspezifische Prävalenzraten der Demenz in Deutschland. In Prozent nach Alter und Geschlecht. Daten nach (Ziegler und Doblhammer, 2009)

Diagramm 12: Demenzformen und deren Häufigkeit (Sütterlin S, Hoßmann I, Klingholz R. Demenz-Report 2011)

Diagramm 13: Ätiologie der Niereninsuffizienz aller untersuchten n=158 Dialysepatienten

Formel 1, Dialyseeffektivität Kt/V nach Daugirdas:

$$Kt/V = - \ln (R - 0,008 * T) + (4 - 3,5 * R) * UF/KG$$

T= effektive Dialysedauer in Stunden, R = postdialytischer/prädialytischer Harnstoff;
UF = Ultrafiltrationsvolumen, KG = Körpergewicht nach Dialyse

8.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Geschätzte GFR nach MDRD bei Verwendung standardisierter Kreatinin-Assays; nach (Levey AS et al, 2007)

Abbildung 2: Geschätzte GFR nach CKD-EPI; nach (Levey AS et al, 2009)

8.3 Mini-mental-Status Fragebogen

Patient: _____

MMST Seite 1

1. Orientierung

Fragen, z.B.: welches Datum haben wir heute? 1Pkt. Für jede richtige Antwort.

Datum	↑	Bundesland	↑	Punkte <input type="text"/>
Wochentag	↑	Land	↑	
Monat	↑	Stadt	↑	
Jahr	↑	Praxis	↑	
Jahreszeit	↑	Stockwerk	↑	

2. Merkfähigkeit

Nennen der drei Gegenstände, dann Auffordern zur Wiederholung, je 1 Pkt. für die richtige Antwort. Danach max. sechs Wiederholungen.

Auto	↑	Punkte <input type="text"/>
Blume	↑	
Kerze	↑	

3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit

In 7-er Schritten von 100 rückwärts rechnen. 1 Pkt. für jede richtige Antwort. Bei falscher Antwort korrektes Ergebnis nennen. Vom korrekten Ergebnis aus folgt die nächste Subtraktion.

„93“	↑	„72“	↑	Punkte <input type="text"/>
„86“	↑	„65“	↑	
„79“	↑			

4. Erinnerungsfähigkeit

Nach den bei 2. genannten Wörtern fragen. Je 1 Pkt. für die richtige Antwort

Auto	↑	Blume	↑	Kerze	↑	Punkte <input type="text"/>
------	---	-------	---	-------	---	-----------------------------

5. Sprache

MMST Seite 2

Je 1 Pkt. für jede richtige Antwort/Aktion. Nachsprechen nur ein Versuch.

Armbanduhr benennen



Kugelscheiber benennen



Nachsprechen: „Sie leiht Ihm kein Geld mehr“



Auftrag: Blatt Papier in die freie Hand nehmen,



dann in der Mitte falten,

dann neben sich ablegen

Punkte

6. Schließen Sie bitte die Augen!

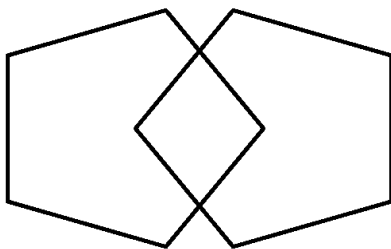
1 Punkt

7. Schreiben Sie einen beliebigen Satz:

1 Punkt

8. Zeichnen Sie bitte genau nach!

1 Punkt



Patient: _____



Gesamtpunktzahl

von maximal 30 Punkten

8.4 Geriatric Depression Scale Fragebogen

- | | |
|---|------------|
| 1. Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden? | nein ja |
| 2. Haben Sie viele Ihrer Aktivitäten und Interessen aufgegeben? | ja nein |
| 3. Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei unausgefüllt? | ja nein |
| 4. Ist Ihnen oft langweilig? | ja nein |
| 5. Sind Sie die meiste Zeit guter Laune? | nein ja |
| 6. Haben Sie Angst, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen wird? | ja nein |
| 7. Fühlen Sie sich die meiste Zeit glücklich? | nein ja |
| 8. Fühlen Sie sich oft hilflos? | ja nein |
| 9. Bleiben Sie lieber zu Hause, anstatt auszugehen und Neues zu unternehmen? | ja nein |
| 10. Glauben Sie, mehr Probleme mit dem Gedächtnis zu haben als die meisten anderen? | ja nein |
| 11. Finden Sie, es sei schön, jetzt zu leben? | nein ja |
| 12. Kommen Sie sich in Ihrem jetzigen Zustand ziemlich wertlos vor? | ja nein |
| 13. Fühlen Sie sich voller Energie? | nein ja |
| 14. Finden Sie, dass Ihre Situation hoffnungslos ist? | ja nein |
| 15. Glauben Sie, dass es den meisten Leuten besser geht als Ihnen? | ja nein |

Patient: _____

↑

Gesamtpunktzahl

von maximal 15 Punkten

9. Abstract

Cognitive impairment in end stage renal disease, a pilot study to assess frequency and relevant risk factors in 158 dialysis patients at the PHV dialysis side Giessen

Chronic kidney injury and end stage renal disease (ESRD) are known as independent risk factors for early cognitive decline and dementia (Kurella M, 2005; Etgen T, 2009; Murray AM, 2008). The incidence of diabetes mellitus and arterial hypertension as today's main causes for kidney injury and ESRD in industrialized nations, is increasing since years - and both are themselves risk factors for cognitive impairment. Recent data revealed prevalence rates of 3% for dementia in German dialysis patients, when ICD-10 and medical history records were retrospectively analyzed (Kurella M, 2006). International studies resolve surprisingly high rates of cognitive impairment in ESRD (Segal AR, 1997; Murray A. M., 2006; Kurella M, 2004). National data, elucidating that problem, had not been obtainable.

Therefore we screened a well defined small but representative cohort of 223 dialysis patients in a single center pilot study (PHV Giessen). After detailed information, 158 patients met the inclusion criteria and gave written consent. As screening instruments we administered the Mini Mental Status Examination (MMSE) and the Geriatric Depression Scale (GDS) within the 158 dialysis patients. We additionally inquired personal and medical history, pharmacotherapy, laboratory results, blood pressure and dialysis efficiency to identify possible risk factors.

If MMSE cut off results of ≤ 24 points were considered, the pilot study could identify 35 in 158 patients (22%) being suspicious for at least moderate cognitive impairment. These patients were significantly more often of female gender ($p=0.02$), at higher age ($p<0.0001$), lower education ($p<0.0001$) and showed more frequent strokes or transient ischemic attacks ($p=0.0016$). Subjects additionally revealed higher serum-aluminum levels ($p=0.029$). Unexpectedly, tobacco consumption ($p=0.016$) was significantly lower. The GDS showed no significant difference to those with MMSE results ≥ 25 points ($p=0.28$).

With these findings we could show evidence for relevant rates of at least moderate cognitive impairment in a national dialysis unit and we confirmed some of the known risk factors for cognitive impairment in ESRD. Future analysis is needed by performing a regional prevalence analysis with intensive neurocognitive testing to confirm the presented MMSE screening, detect more specific cognitive domain deficits, as well as patients with mild neurocognitive disorder and gain detailed epidemiologic information.

10. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Gießen Baumann, Beckmann, Benedum, Chakraborty, Dreyer, Dudeck, Duncker, Eikmann, Gallhofer, Gerlich, Glanz, Gruehn, Haberberger, Hempelmann, Höhler, Kaps, Katz, Kaufmann, Klövekorn, Knorpp, Korte, Krawinkel, Künzel, Kummer, Lindemann, Ludwig, Maier, Reimer, Schill, Schmidt, Schulz, Schwemmle, Seeger, Stürz, Tillmanns, Vollerthun, von Lieven, Wagner, Weidner, Weiler, Zahner

11. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. Uwe Kuhlmann für die Überlassung des Themas und die Leitung der Arbeitsgruppe bis zu seinem Ruf als neuer Direktor der Medizinischen Klinik III am Klinikum Bremen-Mitte bedanken. Er ist mir auch neben dieser Arbeit, ein überaus geschätzter Mentor. Ebenso möchte ich Herrn Dr. Hristos Karakizlis danken, der unsere Arbeitsgruppe unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Joachim Hoyer fortführte und die nachfolgende epidemiologische Prävalenzanalyse im Regierungspräsidium Gießen erfolgreich abschließen konnte. Er hat mir mit wertvollen Hinweisen bei Detailfragen geholfen. Für seine eingehende statistische Beratung in zahlreichen persönlichen Treffen und die vollständige Auswertung der Rohdaten, danke ich Herrn Dr. Scott Grebe in Wuppertal. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit nicht durchführen können. Allen ärztlichen Mitarbeitern der PHV Gießen und Lich - hier sind zu nennen Frau Annegret Graw, Frau Carmen Lotz, Frau Susanne Seidel, Dr. Stephan Wagner, Prof. Dr. Volker Wizemann und Dr. Sebastian Zschätzsch - danke ich für die freundliche Einwilligung zur Durchführung der Studie und ihre kollegiale Unterstützung bei sämtlichen Fragen meinerseits. Sehr dankbar bin ich Herrn Dipl. Psychologe Thomas Ploch für die unabhängige wissenschaftliche Beratung in der Endphase dieser Arbeit.

Mein allergrößter Dank gilt meiner Familie und insbesondere meiner Frau Kathrin. Sie hat mir in all den Jahren, in denen ich an dieser Arbeit beschäftigt war, den Rücken frei gehalten und mich motiviert. Meiner Großmutter Antonia Klein danke ich für den beständigen Ansporn.

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin in Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Demenz bei terminaler Niereninsuffizienz, eine Pilotstudie zur Untersuchung der Häufigkeit und relevanter Risikofaktoren bei 158 Patienten des PHV Dialysezentrums Gießen“ in der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Nephrologie unter Leitung von Prof. Dr. J. Hoyer mit Unterstützung durch PD Dr. U. Kuhlmann und Dr. Scott Grebe ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, 26.02.2016

Christoph Klein